جامعة حماه
كلية الصيدلة
المراقبة الدوائية
المحاضرة الأولى

مراقبة الجودة أثناء تطوير دواء جديد

د. شعيب الأحمد

مقدمة

بداية ما هو علم المراقبة الدوائية؟

لا يُعد علم المراقبة الدوائية علماً أساسياً، إنما هو علم تطبيقي يضم مجموعة من تطبيقات العلوم الأخرى التي تعلّمناها كالكيمياء التحليلية – بشكل رئيسي – والكيمياء العضوية والكيمياء الصيدلية وعلوم الصيدلانيات والصيدلة الصناعية والمايكروبيولوجيا، وجميع هذه العلوم التي تخدم مجال رقابة الدواء.

Introduction

- ✓ عندما نتحدث عن مراقبة الدواء يجب الأخذ بعين الاعتبار دائماً وجود جانبين أساسيين هما الفوائد و المخاطر (Benefits and Risks) فعندما نريد أن نتناول دواء من المفترض أن نستفيد منه ولكن يجب مراعاة الأخطار الناتجة عن استخدامه.
- ✓ وإذا أردنا تعريف المراقبة الدوائية أو ما يعرف بمراقبة الجودة الصيدلانية فهو علم تطبيقي يشرح الوسائل المناسبة والاختبارات الضرورية التي تضمن فعالية الأدوية(Efficacy) ومأمونيتها(Safety).
- ✓ أي أنه علم يشترط أن يخضع الدواء للمراقبة قبل بدء تصنيعه وأثناءه وبعده.

Introduction

حيث يتألف الدواء من مواد أولية يجب أن تكون جيّدة ومجلوبة من مصدر موثوق، ويجب أن يتكرر ذلك في كل مرة يصنّع فيها الدواء، كما يجب أن يتم تصنيعه وفق منهجية محددة تدعى " إجراءات التشغيل القياسية " (Standard Operating Procedures SOPs)

كما يجب أثناء التصنيع أخذ العينات وتحليلها للتأكد من سير الأمور على ما يرام، كما يجب أن يمتلك المصنع الدوائي المؤهلات والتجهيزات الكافية لتصنيع الدواء بالجودة المطلوبة في كل مرّة.

تهتم المراقبة الدوائية بكل من

الفعالية
Efficacy
Effectiveness

1- الفعالية

The ability of drug to control or cure illness.

وهي قابلية الدواء للسيطرة على المرض أو الشفاء منه.

(أي أننا هنا نهتم بالمادة الفعالة في الشكل الصيدلاني هل تعطي الفعالية المطلوبة أم لا).

Safety

- 2- المأمونية Safety

The relative freedom for harmful effects to persons affected, directly or indirectly, by a product when prudently administrated.

القلة النسبية للآثار الضارة التي قد تصيب الشخص "بشكل مباشر أو غير مباشر" جراء التناول الرشيد للمنتج.

Quality

3- الجودة Quality

Conformance of material or product with pre-established specifications.

توافق المادة أو المنتج مع المواصفات أو المعايير المحددة مسبقاً.

وتهتم الجودة بالشكل الصيدلاني ككل (وليس بالمادة الفعالة بحد ذاتها)، ويجب أن تكون مواصفات الدواء مطابقة للمعايير المطلوبة، ولا يقبل أن يكون أي شيء غير مطابق للمعايير.

واقع الادوية في العالم

- تقسم الادوية في العالم الى نوعين:

الدواء المبتكر (ذو العلامة التجارية) Brand Drug

- أو ما يسمى الدواء ذو العلامة التجارية، وهو دواء مبتكر يحمل الحماية لبراءة الاختراع under patentمنعاً لشركات أخرى من نسخه.
- عادة ما يكون هذا الدواء متوافراً من مصدر وحيد أو من شركة وحيدة.
- عادة ما يكون أغلى سعراً (وذلك بسبب تكاليف عملية تطوير الدواء الجديد).

الدواء الجنيس Generic Drug

- هو دواء منسوخ من دواء ذي علامة تجارية ، بالمادة الفعالة نفسها.
- عادةً ما يكون مصنعاً من قبل شركة أخرى بسعر أخفض من سعر الدواء المبتكر.

• وهناك شرطين لاعتبار هذا الدواء الجنيس مقبولا :

1 التكافؤ الحيوي

• وهو تساوي مستحضرين دوائيين من حيث الفعالية والمأمونية لدى إعطاء نفس الجرعة وفي نفس الظروف

2 الثبات

• وهو ضمان وصول الشكل الصيدلاني للمريض دون أي تغيير

الأدوية الجنيسة نوعان

بامتياز under license	بدون امتياز
وهنا تقوم الشركة الأم بإعطاء الصيغة والمادة الفعالة للشركة المصنعة مع مراقبة عملها. وتعطي لها الإذن بتسويق هذا الدواء في أماكن محددة (مثلاً: سوريا فقط أو الشرق الأوسط فقط).	وهنا تقوم الشركة التي تريد صنع الدواء باستيراد المادة الفعالة وإعداد صيغة مناسبة. ولا تقوم الشركة بأي تطوير على المادة الفعالة.

واقع اكتشاف وتطوير الدواء

واقع الأدوية عبر التاريخ:

- تعد صناعة الدواء الصناعة الأولى في العالم التي وضعت لنفسها معاييرStandards و أنظمة Regulations.
- كما تمتاز صناعة الدواء بأنها صناعة قائمة على البحث Research بشكل كبير، فمنذ الثورة الصناعية في أوروبا تم اكتشاف الآلاف من الأدوية اعتماداً على البحث والتطوير، مما أدى لاختلاف جذري عما كان يسبقها

The changed context of drug discovdery and development	
في القرن التاسع عشر The 1800s	في القرن العشرين The 1900s
من مصادر طبيعية natural sources	من مصادر صنعية synthetic sources
إمكانيات محدودة limited possibilities	الإمكانيات أصبحت غير محدودة unlimited sources
كانت الأدوية تحضّر من قبل الأفراد (الصيادلة) prepared by individuals	الأدوية أصبحت تحضّر من قبل الشركات prepared by companies
كانت صناعة الدواء ذات نطاق ضيّق small scale	أصبحت صناعة ذات نطاق واسع massive scale
لم تكن الأدوية منقّاة Not purified وغير معايرة Not standardized ولا مُختبرة Not tested	أصبحت منقاة بشكل عالٍ highly purified ومعايرة standardized ومختبرة tested
كانت الأدوية ذات إعطاء حدود limited administration	إعطاؤها أصبح منتشراً عالمياً worldwide administration
لم تكن هنالك ضوابط على صناعة الدواء No Control .	أصبحت مضبوطة بتشريعات مشددة Tight Legislative Control
لم تكن هنالك فكرة عن آلية عمل الدواء no idea of mechanisms	آليات عملها أصبحت مفهومة بشكل جزئي mechanisms party understood

تاريخ اكتشاف الأدوية

1- قبل عام 1919:

- أدوية عشبية Herbal Drugs.
- أدوية تكتشف بالصدفة (مثل الأسبرين) serendipitous discoveries.

2- في العشرينات والثلاثينات 1920s,30s:

- تم تصنيع الفيتامينات واللقاحات Vitamins and Vaccines

3- في الأربعينات 1940s:

- حقبة الصادات الحيوية Antibiotic Era

4- في الخمسينات 1950s:

- اكتشاف طرق تكنولوجية حديثة .
- اكتشاف الـ DNA

5- في الستينات 1960s:

- التوسع في اكتشاف أسباب الأمراض.

6- في السبعينات 1970s:

- تطور علم التقانة الحيوية Biotechnology
- استخدام الوسائل العلمية الحديثة.

7- في الثمانينات 1980s:

- تسويق اكتشاف الأدوية Commercialization of Drug Discovery.
- تطور الكيمياء التوافقية Combinatorial Chemistry.

8- في التسعينات 1990s:

- اكتشاف الروبوتات Robotics.
- الأتمتة Automation.

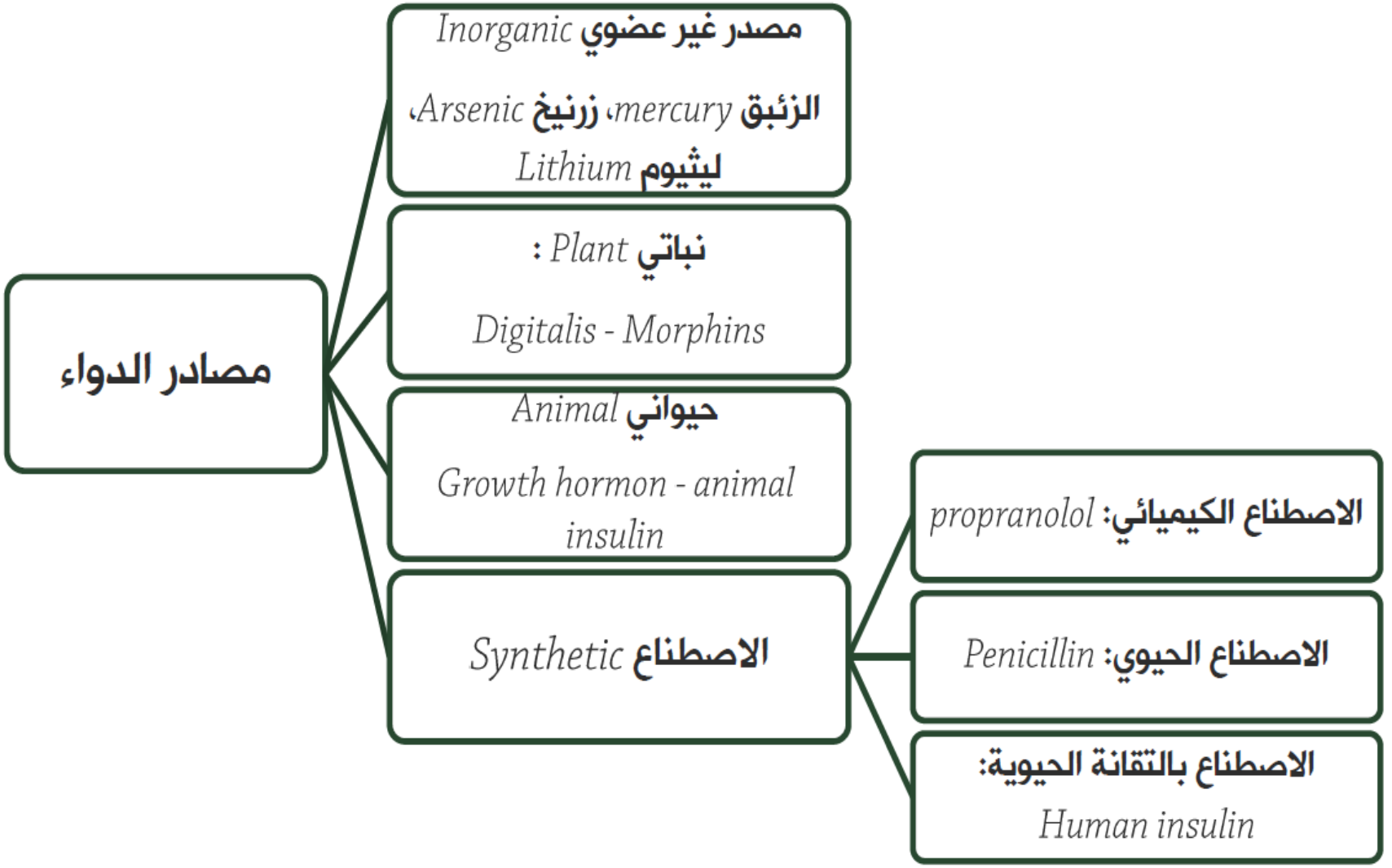
تطوير دواء جديد New Drug Development

البحث والتطوير Research & Development

- قبل أن يدخل دواء جديد إلى السوق، هناك العديد من العمليات الطويلة التي يجب المرور بها، ويمكن دمج هذه الخطوات تحت عنوان البحث والتطوير
- تستغرق هذه العمليات تقريباً عشر سنوات لتأخذ جزيئة جديدة مكانها بين الأدوية.
- تبدأ مرحلة البحث والتطوير مع اكتشاف المادة الدوائية الجديدة New Chemical Entity .
- تصنع بضع ميليغرامات منها (ربما في مختبر صغير يتبع لكليّة جامعية أو معهد بحثي أو شركة ما)، وتنتهي هذه المرحلة بنشر هذا العمل في المجلات العلمية ثم تبني شركة ما لهذا العمل ثم ينتهي الأمر بملايين من عبوات المستحضر الصيدلاني المتوزعة في كل أنحاء العالم.

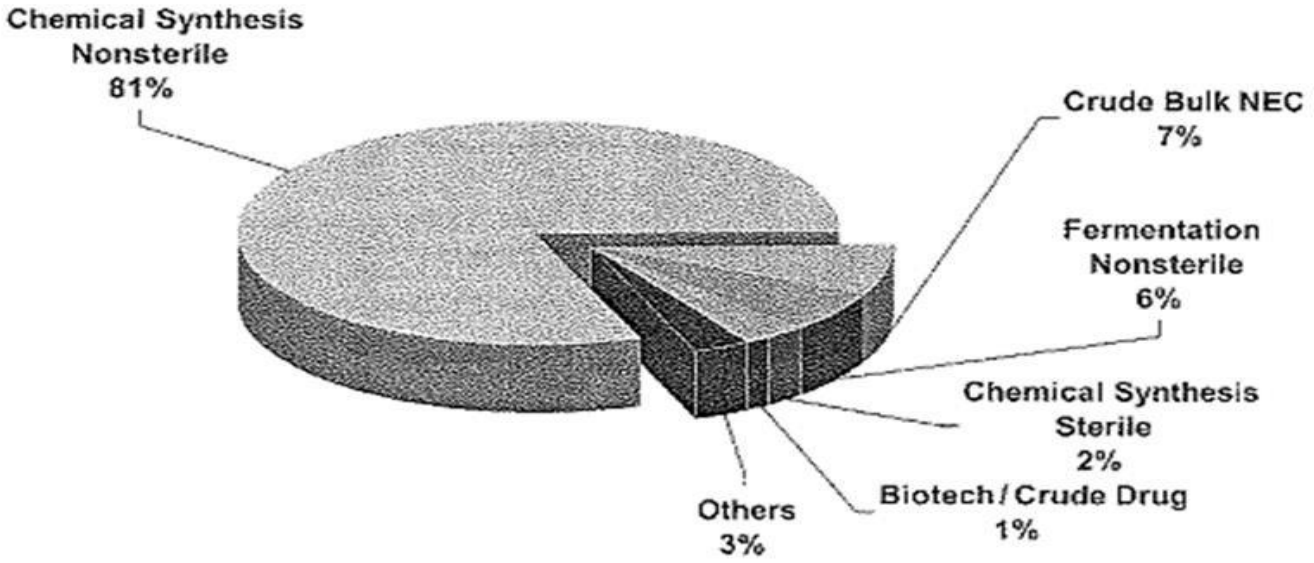
Cl
S
Cl

مصادر الدواء
Sources of Drug



- الدواء هو مزيج متجانس لعدة مواد مختلفة غالباً في صفاتها الفيزيائية والكيميائية.
- يتكوّن عادة من مادة فعّالة أو أكثر، ممزوجة مع مواد مساعدة مصممة كيميائياً ضمن شكل صيدلاني جُرعي Pharmaceutical Dosage Form

ويوضح الشكل التالي المصادر الحالية للأدوية:



81 % صناعات كيميائية. 7% مصادر نباتية. 1% بالتقانة الحيوية

أساليب اكتشاف الأدوية

1- بعض الأدوية عُرفت تاريخياً كالكينين من الكينا Cinchona، والأسبرين من قشور الصفصاف willow barks.

2- بعضها عرف نتيجة دراسة آلية المرض، كالليفودوبا levodopa لعلاج داء باركنسون.

3- بعضها تم تطويره للحصول على مركّبات تشابه المركّبات الطبيعية في جسم الإنسان كالبروبرانولول propranolol الذي يرتبط إلى المستقبلات بيتا β، والسيميتيدين الذي يرتبط بالمستقبلات H2.

4- بعضها تم تصميمه ليلائم موقعاً بيولوجياً معروفاً ومعلوم البنية، كمثبطات الخميرة المحوّلة للأنجيوتنسين .

5- بعضها اكتشف بالمصادفة أو أثناء إجراء فحوصات عالية الإنتاجية كالبنيسلين والبيتادين والديمينهيدرينات.

6- بعضها طوّر عن طريق علم الوراثة عبر تحديد هوية المستقبلات، كالعلاج الجيني والمواد المأشوبة Recombinant Materials .

7- حالياً يمكن أن يتم إنشاء المركبات كلياً باستخدام الحاسوب computerized

وكما يطلق على العمل في الزجاج المصطلح «In Vetro»

فإنه يطلق على العمل في في السيليكون « In Silico»

Shuaib Alahmad

الطرائق المستخدمة للتعرف على المركبات الجديدة:

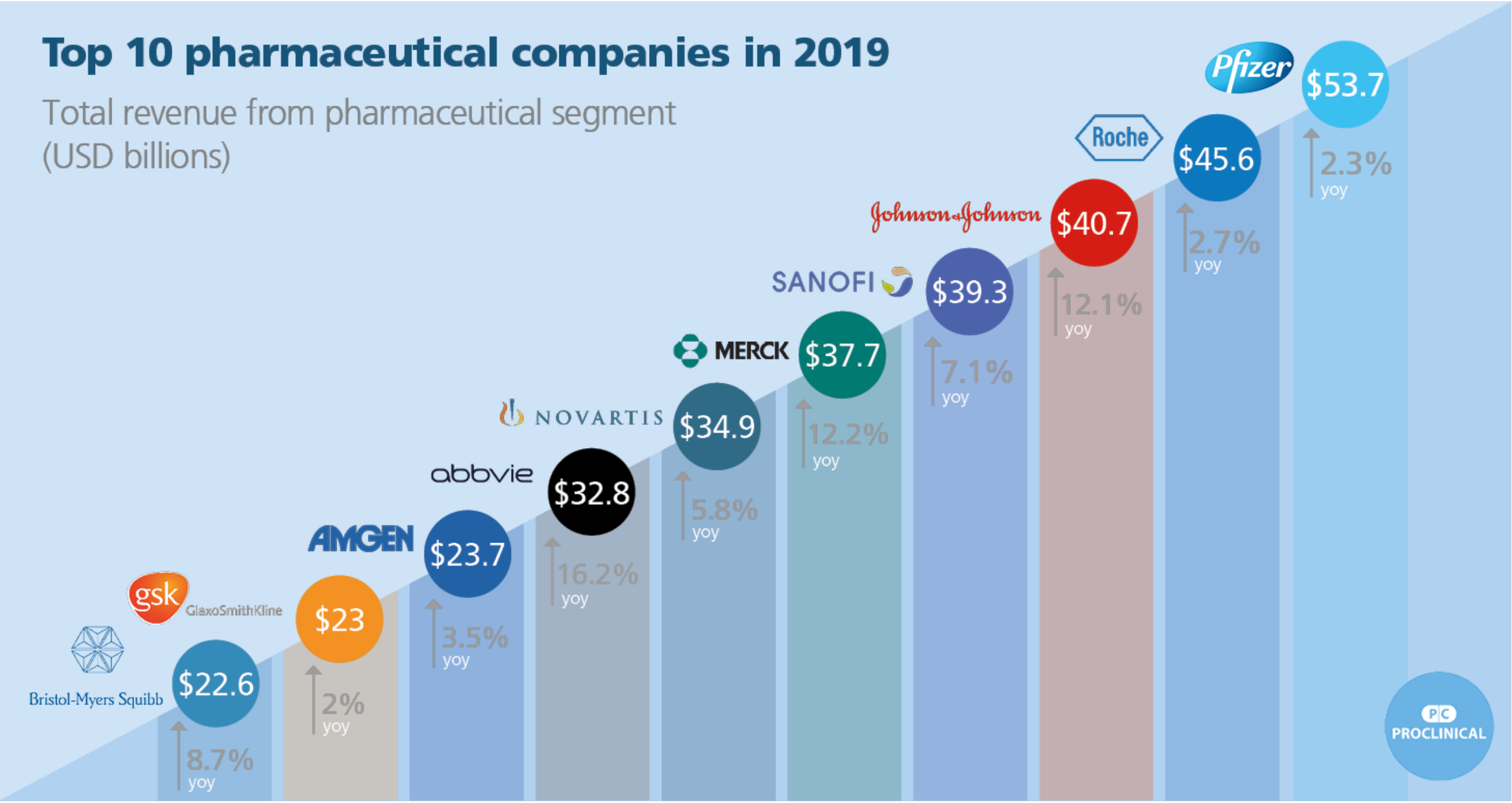
- التعديل على مركّب دوائي ليعمل على هدف مختار.
- التصميم الجزيئي بمساعدة الحاسوب Computer aided molecular design
- صناعة خلاصة نباتية Synthesis of plant extract.
- التلاعب البيولوجي.
- مسح مجموعات كبيرة من المركّبات الكيميائية والطبيعية لتقصّي فعالية مرغوبة لها.

Best selling pharmaceuticals of 2017/18

Rank	Drug	Main indication	Trade name	2018 sales (million USD)	2017 sales (million USD)
1	adalimumab	rheumatoid arthritis	Humira	19 936	18427
3	apixaban	anticoagulant	Eliquis	9872	7395
4	lenalidomide	multiple myeloma	Revlimid	9685	8187
5	nivolumab	oncology	Opdivo	7570	5763
6	pembrolizumab	oncology	Keytruda	7171	3809
7	etanercept	rheumatoid arthritis	Enbrel	7126	7885
8	trastuzumab	breast cancer	Herceptin	6981	7013
9	bevacizumab	colon cancer	Avastin	6847	6686
10	rituximab	non-Hodgkin's lymphoma	Rituxan,MabThera	6750	7298
11	rivaroxaban		Xarelto	6589	6234
12	aflibercept		Eylea	6551	5830
13	infliximab		Remicade	5908	7152
14	Pneumococcal conjugate vaccine		Prevnar 13Prevenar 13	5802	5601
15	ustekinumab		Stelara	5156	4011
16	pregabalin	epilepsy	Lyrica	4970	5065

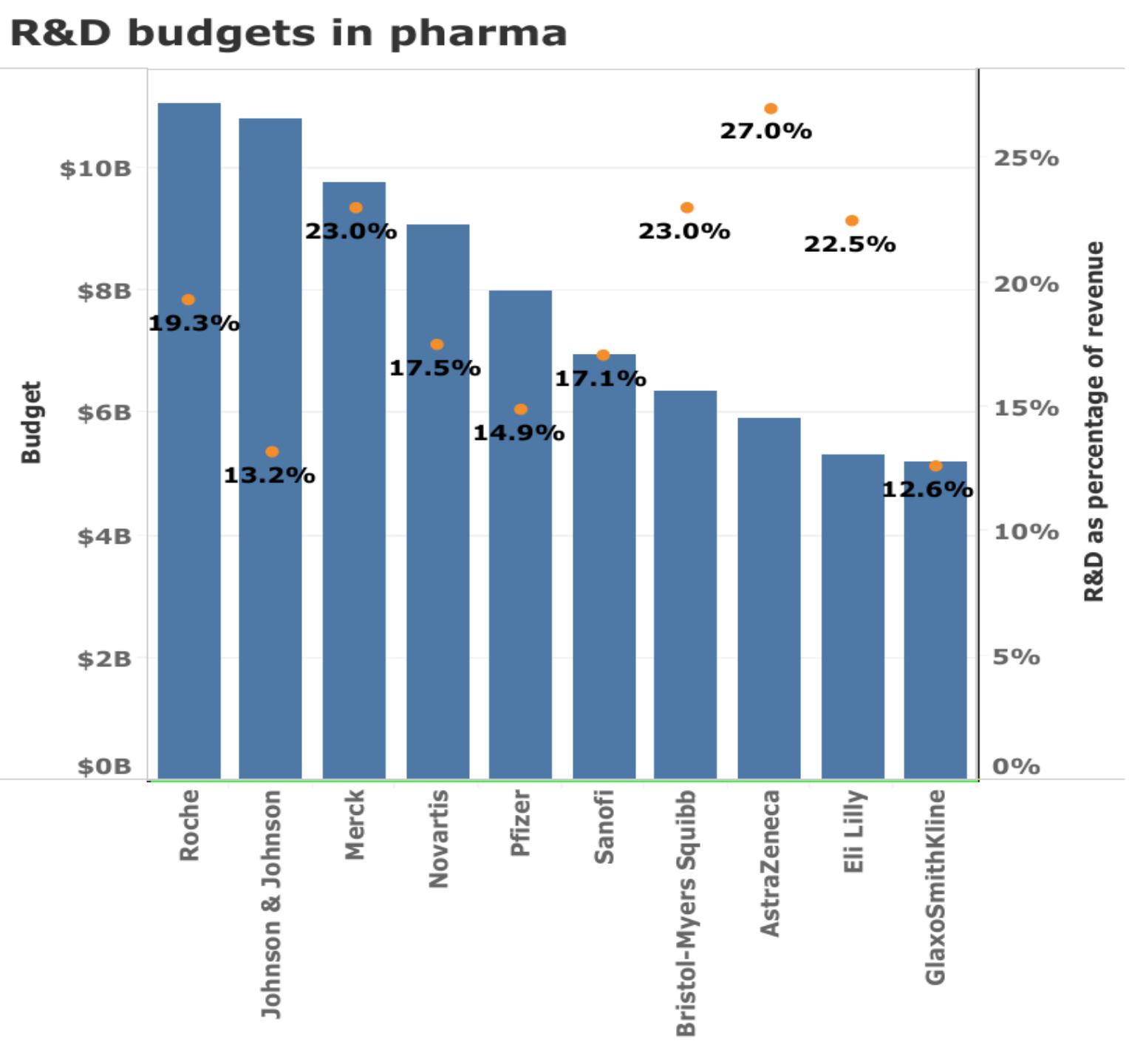
Top 10 pharmaceutical companies in 2019

Total revenue from pharmaceutical segment
(USD billions)



Being a research-driven industry, approximately $150 billion is spent by pharmaceutical companies every year on research and development projects. Out of thousands of compounds, only a small percentage gain regulatory approval to be used by patients to treat disease and improve quality of life.

However, in 2018, a record number of novel drugs developed by pharmaceutical companies across the globe were approved by various regulatory bodies. A large proportion were approved by the US regulatory body, the FDA, which approved 55 novel drugs and smashed its record for generic approvals (781 up from 763 in 2017).



Annual pharma R&D budgets

The top 10 pharma R&D budgets in 2018

1. Roche
2. Johnson & Johnson
3. Merck & Co.
4. Novartis
5. Pfizer
6. Sanofi
7. Bristol-Myers Squibb
8. AstraZeneca
9. Eli Lilly
10. GlaxoSmithKline

تكاليف البحث والتطوير

R&D Function	%
Discovery/Basic Research	
Synthesis & Extraction	10.0
Biological Screening & testing	14.2
Preclinical Testing	
Toxicology & Safety testing	4.5
Pharmaceutical Dosage Formulation	7.3
Clinical Trials	
Phase I, II, III	29.1
Phase IV	11.7
Manufacturing & QC	8.3
IND & NDA	4.1
Bioavailability	1.8
Others	9.0
Total	100.0

Drug approval process

عملية الموافقة على الدواء

إن جميع البلدان تمتلك شكلاً من أشكال الوكالات الحكومية (كهيئة صحة أو مجلس صحة) يكون مسؤولاً عن الإشراف على متطلبات الدولة للموافقة على الأدوية الجديدة، ومثال ذلك منظمة إدارة الغذاء والدواء FDA في الولايات المتحدة الأمريكية، أو الوكالة الأوروبية لتقييم المنتجات الطبّية إيميا (EMEA).

بعد اكتشاف المادة الدوائية الجديدة NCE، تبدأ الدراسات للحصول على الموافقة، وتتضمن عملية الموافقة 4 مراحل، هي:

Preclinical research البحث قبل السريري
البحث السريريClinical research تدعى أيضا مرحلة التجارب وتضم أربعة مراحل
Review and Approval المراجعة والموافقة
Marketing التسويق

مرحلة تحضير المادة الدوائية الجديدة NCE.

مرحلة الدراسات ما قبل السريرية.

مرحلة الموافقة على تسجيل الدواء الجديد

- والترخيص الحكومي من قبل سلطة تنظيم شؤون الدواء الوطنية مع المراقبة الحكومية للوجبات الاسترشادية أو الكاملة، وكذلك استمرار المرحلة الرابعة من الدراسات السريرية بعد التسويق.

مراقبة الجودة أثناء عمليات الإنتاج

- وعلى المستحضر النهائي ضمن الشركة.

المراقبة الحكومية الدورية والعشوائية لشركات الإنتاج.

الآن سنبدأ بشرح كل مرحلة على حدا:

Chemical characterization التوصيف الكيميائي للمركب

تحديد الصيغة الكيميائية، وذلك عبر العديد من الوسائل، أهمها:

MS, NMR, IR, UV-VIS, Elementary analysis.

التأكد من مواصفات المادة، وذلك عبر:

1-(اختبارات تحديد الهوية) (UV/Vis–Chromatography color tests– IR)

2- اختبارات النقاوة

3- المعايرة . Assay

يضم الجدول التالي بعض الاختبارات المجراة في مرحلة الدراسات ما قبل السريرية والطرق المستخدمة في ذلك:

تحديد الهوية Identity	التحليل الطيفي بالأشعّة تحت الحمراء واختبار نقطة الانصهار
توضيح البنية Structure elucidation	مطياف الكتلة وجهاز الرنين النووي المغناطيسي
مقايسة المركّب الأصل الفعّال	طرق الكروماتوغرافيا والمعايرة Titration
المواد ذات الصلة Related substances والشوائب Impurities	الكروماتوغرافيا (HPLC, GLC, TLC)
الشوائب غير العضوية	اختبار إحراق ignition البقايا غير العضوية واختبارات الكشف عن المعادن الثقيلة
بقايا المُحلّ Residual solvent	GLC
المحتوى من الرطوبة	طريقة كارل فيشر
قيمة الـ pH في المحلول	مقياس الـ pH

كما يتم إجراء العديد من الاختبارات الأخرى كاختبار قدرة التدوير البصري وحساب الوزن النوعي واللزوجة وثابتة الانكسار والذوبانية ونقطتي الانصهار والغليان والفقد بالتجفيف والثمالة بالحرق ومجال الانجماد، كما تتم دراسة الصفات الفيزيائية كاللون والطعم والتبلور والوصف الظاهري.

Preclinical research البحث قبل السريري

When a new chemical entity (NCE) is discovered, it's initially subjected to a number of pre-clinical research activities.
First of all, it is tested both in vitro and in vivo.

وتتم هذه الدراسات:

1. Invitro

تتم هذه الدراسات في المختبر على الخلايا المزروعة Cell cultures
والنسج المعزولة Isolated tissues

يقوم الباحثون في هذه المرحلة بتقييم

المركبات الجديدة من حيث:
- تأثيراتها الفارماكولوجية

Shuaib Alahmad

1- Effects
(أي الفعالية المحتملة لها) Potential effectiveness

ـ تأثيراتها السامة Toxicological effects :
(أي تأثيراتها الجانبية التي يُحتمل أن تتسبب بها)

2. Invivo

تتم هذه الدراسات على نوعين من الحيوانات على الأقل، واحد من القوارض Rodents (كالفئران والأرانب والجرذان)والآخر من نوع آخر غير القوارض (كالقطط والكلاب والقرود)، وهنالك تشريعات وقوانين ناظمة لطرق التعامل مع حيوانات التجربة. عند انتهاء التجربة على الحيوانات فإن الصورة عما سيحدث في جسم الإنسان تكون قد اكتملت بنسبة 99.9 % تقريباً وذلك لتشابه الأنظمة الأنزيمية بينها وبين الإنسان، لكن هذا لا يلغي ضرورة إجراء التجارب على الإنسان.

يجب تحديد كل مما يلي خلال هذا البحث

- الملف الفارماكولوجي الحاد للدواء Acute pharmacological profile، أي معرفة التغيّرات الوظيفية والتشريحية في الجسم نتيجة الدواء خاصة في حالات الانسمام الحاد به.
- دراسة الجرعة LD50 (القاتلة ل 50% من حيوانات التجربة).
- دراسة بيانات ارتباط المركب لمستقبلات الجسم
- دراسة العلاقة بين الجرعة والتأثير.
- دراسات مختلف نشاطات الدواء (على الجملة العصبية أو الجهاز الهضمي..).

Shuaib Alahmad

الدراسات السمية في مرحلة الأبحاث ما قبل السريرية : Toxicology studies

وهو اختبار موجه بشكل رئيس لمعرفة التغيرات الوظيفية والتشريحية وخاصة في حالات الانسمام الحاد بالمادة.

- ويستخدم بشكل رئيسي اختبار «LD50 » Lethal Dose 50 لكشف الجرعة التي تقتل 50% من حيوانات التجربة المفحوصة.
- كما تتم في هذه المرحلة أيضاً دراسة التأثيرات السمّية للمركّب الدوائيّ، مثل:

- التأثيرات المولّدة للطفرات (Mutagenicity) السمية الجينية (Genotoxicity)

-التأثيرات الماسخة للأجنّة . Teratogenicity

-التأثيرات المسرطنة . Carcinogenicity

- التأثيرات على الجملة العصبية والسبل الهضمية وغيرها.

يوجد عدد قليل من الأدوية التي يمكن القول إنها لا تمتلك أية تأثيرات ضائرة على الإطلاق، لذا يجب إجراء مقارنة بين مزايا الدواء وتأثيراته الجانبية، وإجراء عدد من الدراسات السمّية وفقاً لنوع الدواء.

ونفصّل في كيفية إجراء بعض هذه الدراسات :

دراسات السمّية الحادّة Acute Toxicity:

يتم إجراؤها على مدار أسبوعين، على ثلاثة أنواع أو أربعة لتحديد الجرعة العظمى المحتملة.

دراسات السمّية تحت الحادة Sub- Acute Toxicity:

يتم إجراؤها على مدار ستة أشهر على نوعين من الكائنات.

دراسات السمّية المزمنة Chronic Toxicity:

يتم إجراؤها في مدّة أقصاها 12 شهراً على الجرذان ونوع آخر من الكائنات لمعرفة ما إذا كانت هنالك أية تأثيرات ضائرة ناتجة عن الجرعات اليومية المتكررة من المادة المختبرة.

دراسات السمّية التناسلية Reproductive Toxicity:

يتم إجراؤها في مدّة أقصاها 9 أشهر على نوعين من الكائنات لتحديد أية تأثيرات ضائرة على الخصوبة والقدرات الإنجابية.

دراسات السمّية المولّدة للطفرات Mutagenic Toxicity:

يتم إجراؤها خلال 18 إلى 24 شهراً في الزجاج وفي الأحياء.

هذه المرحلة من دورة البحث والتطوير قد تستغرق العديد من السنوات، وتحتاج أن تُكمل قبل أن تتمكن الشركات من الحصول على موافقة لإجراء الدراسات السريرية.

الدراسات الفارماكولوجية في مرحلة الأبحاث ما قبل السريرية:

- إذا اعتبرنا أن اختبار السمّية مقياس عن مدى الأذى الذي يمكن أن تسبّبه المادة الدوائية الجديدة للعضوية الحية، فإن الاختبار الفارماكولوجي يعد مقياساً لمدى النفع الذي تقدّمه هذه المادة للإنسان.
- تُجرى هذه الاختبارات بقياس تأثيرات الدواء المتوقّعة في أعضاء مختلفة من جسم الحيوان، كمراقبة ضربات القلب والتنفّس والتعرّق والتبوّل، أو بإجراء مسح دماغي، أو..

التطوير الكيميائي في الدراسات قبل السريرية Chemical development:

بعد نجاح الدواء في الاختبارات السابقة:

- ينتقل الاصطناع نصف الصناعيّ من مرحلة الاصطناع من فئة الغرام إلى فئة الكيلوغرام لتكثير الكمّية والبدء في الصناعة.
- يلزم لذلك تأمين معدّات وتقانات جديدة أضخم، كما يتم استعمال محلاّت اقتصادية، فاستخدام محلاّت عالية النقاوة بشكل كبير جداً سيكلّف مالاً كثيراً وسينتج دواء غالي الثمن، ويبقى استخدام المحلاّت عالية النقاوة محصوراً في صناعة المركّب المرجعي الذي تقارن به المركّبات المصطنعة بالمحلاّت غيرالنقية.
- يتم الحصول على مواصفات جديدة.
- يتم إنتاج 3 وجبات بأرقام وشهادات تحليل.
- يتم القيام بعمليّات تنقية Purification لاحقة.
- يتم انتقاء الوجبة المرجعية Reference Standard.

دراسات ماقبل الصياغة Pre-formulation studies

التحليل الطيفي Spectroscopy: للتعرّف على الطريقة التحليلية الأساسية.
الانحلالية Solubility: وهي خاصة بالأشكال الصيدلانية السائلة لتحديد الشكل الملحي الأفضل للعمل به.
نقطة الانصهار Melting Point: لتحديد انحلالية بلّورات المادة.
تطوير المقايسة Assay Development: (في الزجاج والأحياء) باستخدام تجهيزات متقدمة بشكل أكثر ولها علاقة أكبر بدراسات الثباتية وبطريقة أكثر مصدوقية .
الثباتية Stability: لكل من الأشكال السائلة والصلبة.
الفحص المجهري Microscopy: للتعرف على حجم الأجزاء وتشكل البلورات.
انسيابية المسحوق وخصائص الانضغاط Powder flow and compression properties : ولها علاقة بالأشكال الصيدلانية الجافّة.
توافق السواغات Excipient compatibility: للتأكد من أن الشكل الصيدلاني النهائي سيؤدي الوظيفة المطلوبة منه بشكل صحيح.

دراسات الصياغة Formulation studies

تطوير المنتج Product Development

يتم تحديد الشكل الجرعيّ الأفضل استناداً إلى عدة عوامل:

(1) كالهدف الذي صُنّع الدواء من أجله.

(2) الخواص الفيزيوكيميائية المتعلّقة بالمادة الكيميائية.

- **لأجل الوصول إلى ذلك تتم إضافة العديد من المواد إلى الدواء كالمواد المالئة** Fillers **والمزلقات** Lubricants **والمغلّفات** Coating agents **والمثبّتات** Stabilizers **والألوان والمواد الرابطة** Color and binders **والمواد المفتتة** Disintegrator.
- **ثم يتم تحديد الشكل الصيدلاني الملائم، إذا ما كان كبسولات أو أقراصاً أو أشكالاً حقنية أو غيرها، ويتم التلاعب بمدة تأثير الدواء كجعله مديد التأثير** sustained release **أو غير ذلك.**

يتم بعد ذلك الوصول إلى الشكل الجرعي الذي سيخضع للدراسات السريرية Research dosage form، ويعتمد هذا على:

(1) الدراسات الصيدلانية الحيوية.

(2) اختبارات الثبات.

تطوير العملية : Process development

بعد النجاح في العمليات السابقة، فإن أدوات المخبر الصغيرة لن تكفي، فيتم ما يلي:

- نقل العمل من المخابر إلى وحدة الصناعة التجريبية.
- ترتيب عمليات الإنتاج.
- تحرير عمليات الإنتاج والمراقبة (إضبارة الإنتاج، المراقبة).

تطوير التعبئة : packaging development

ويتم في هذه المرحلة:

✓ تصميم العبوة، اختيار « جملة الوعاء – الغطاء » الملائمة للمنتج.

✓ تحرير مواصفات العبوة المناسبة وطرائق اختبارها.

وبعد الانتهاء من الصياغة لا بد من دراسة كل من:

1- الحركية أو (الدراسات الصيدلانية الحيوية).

2- الثبات.

الدراسات الصيدلية الحيوية Biopharmaceutical Studies:

- إن الدراسات الصيدلانية الحيوية هي جزء من عمليات إنهاء إنتاج الشكل الجرعي، وهي ضرورية لضمان أن يصل الدواء إلى الجزء الهدف من الجسم وأن يحافظ على تركيز مناسب للمدة المناسبة من الوقت، وهذا يتطلّب تحديد مستويات الشكل الجرعي في الجسم وتكرارية الجرعة.
- وهنا لا بد من التذكير بتعريف مصطلح التوافر الحيوي bioavailability، وهو:

كمّية الدواء الواصلة إلى مجرى الدم والسرعة المتطلبة ليصل إلى هدفه، ويتم قياسه بحساب القيم الوسطية الناتجة عن دراسات حركية الدواء في البلازما (علاقة تركيز الدواء فيها مع الوقت).

إن الدراسات الصيدلانية الحيويّة تدرس مراحل، تختصر بكلمة ADME:

– الامتصاص Absorption: ويعني كيفية دخول الدواء إلى الجسم ووصوله إلى مجرى الدم.
– التوزّع Distribution: ويعني كيف ينتقل الدواء خلال الجسم.
– الاستقلاب Metabolism: ويعني الطريقة التي يتغيّر فيها الدواء في الجسم.
– الإطراح Elimination: ويعني الطريقة التي يغادر فيها الدواء الجسم.

اختبارات الثبات

إن محافظة الدواء على فعاليته وشكله الفيزيائي خلال التاريخ الموسوم لصلاحيته على الرف labeled shelf life هو أمر أساس، لذلك فإن دراسات الثبات تبدأ عادة في مراحل مبكرة من التطوير، وتتابع حتى المراحل النهائية لتشمل أيضاً فترة ما بعد تسجيل الدواء والترخيص الحكومي لتداول المنتوج، ولتشمل أيضاً شروط التخزين والتسويق وطور الاستخدام لدى المريض وغيره.
تقوم هذه الدراسات بفحص تدهور الدواء Deterioration (تخرّبه) فيزيائياً وكيميائياً ومايكروبيولوجياً عبر مرور الوقت بالإضافة إلى تحديد عمر الرفّ المناسب والمضمون.

وبما أن الثبات أو عدمه هو أمر يتطوّر بمرور الوقت، فإن اختبارات الثبات قد تستغرق سنوات لاستكمالها إذا ما أجريت خلال الزمن الحقيقي real time أو تسمى long term .. اذا ما الحل؟؟
ولذلك يتم اللجوء إلى حل بديل بإجراء دراسات ثبات مسرّعة accelerated stability studies
يتم فيها إخضاع علب الدواء إلى درجات قصوى من
1- الحرارة (برفعها إلى 40 لمدة 6 أشهر) .
2- الرطوبة (بزيادتها إلى حوالي 75%) .
3- الإضاءة .
ثم تحويل القيم التي حُصِل عليها (عبر معادلات كمعادلة أرينوس) إلى قيم تعادلها وتوافق الظروف المحيطة (الحقيقية)، وتمكّن من تحديد تاريخ انتهاء صلاحية الدواء.
ويتم إجراء اختبارات الثبات هذه على عدة صيغ صيدلانية مطورة من المادة الفعالة، ويتم اختيار الشكل الأكثر ثباتاً.
تستمر دراسات الثبات حتى بعد طرح الدواء في الأسواق، وتشمل أيضاً شروط التخزين طويل الأمد في الحرارة والرطوبة، والتسويق وطور الاستخدام لدى المريض وغيرها.

الدراسات السريرية

بافتراض أن الدراسات قبل السريرية وخصوصاً الاختبارات السمّية أعطت نتائج مقبولة فإن الشركة ستسعى إلى الحصول على الإذن من الهيئة التنظيمية المناسبة للبدء بإجراء الدراسات السريرية.

1-إن الاعتبار الأول في التجارب السريرية هو حماية حقوق الأشخاص المتطوعين وضمان أمانهم وبقائهم بصحة جيدة.

2-إن مدة هذه التجارب ستعتمد على طبيعة الدواء والهدف من تطبيقه.

3-عادة ما يتم إجراء هذه التجارب على عدد من المراحل.

4-في هذه المرحلة تتم دراسة الدواء المختبر ضمن الإنسان.

5-إن التجارب السريرية هي تجارب مصمّمة بعناية وبشكل مضبوط لاختبار مأمونية الدواء وفعاليته

الدراسات السريرية

تتم التجارب السريرية في المشفى، تحت رقابة صحّية كاملة في غرف العناية المشددة (على الرغم من أن العواقب تكون معروفة مسبقاً، ولكن تحسّباً).

- يتمّ البدء بمجموعة قليلة من المتطوعين Volunteers الأصحّاء وعادة ما يكون هذا الأمر لقاء أجر مالي، (وغالباً ما يكون المتطوعون ذكوراً).
- يزداد عدد المتطوعين بازدياد أمان الدواء، يستفاد من الزيادة بالبحث في قضايا أخرى لها علاقة بالعمر أو العرق أو الجنس، وأيضاً بازياد العدد تكون البيانات الإحصائية أكثر إثبات للفعل الذي يحدثه الدواء.
- يتنوّع المتطوعون حسب نوع الاختبار فلا يمكن أن يكون المتطوعون في دواء هرموني للإناث ذكوراً، مثلاً.
- تتم في التجارب السريرية دراسة (الأمان) و (السمّية) و (التأثيرات الفارماكولوجية) و (الأعراض الجانبية) و (الملاءمة للحمل والرضاعة والشيوخ) وحالات قيادة السيارة.
  - يتم تقييم النتائج من قبل فرق مختصة.
- تتم معاملة النتائج إحصائياً.
- يتم بعد ذلك إطلاع السلطات الصحّية الحكومية والعمل تحت إشرافها.

تتألف التجارب السريرية بشكل عام من مراحل:

الطور الأول

- على المتطوعين الأصحاء volunteer
- بأعداد قليلة جدا (50-80)
- ذو فترة قصيرة بحدود الشهر
- المهم فيه هو الأمان وليس الفعالية

الطور الثاني

- على المرضى Patient وبالتالي يتم تقييم فعالية الدواء بشكل محدد
- عدد أكبر من المتطوعين (100-300)
- فترة متوسطة تمتد من أسابيع لأشهر
- تتم فيها المقارنة بين الدواء وبين الغُفل placebo

الطور الثالث

- على نطاق واسع Large scale متعدد المراكز
- يستغرق هذا الطور فترة أطول تمتد لسنوات.
- عدد أكبر من المرضى يتراوح بين المئات والآلاف

الطور الرابع

- مرحلة ما بعد التسجيل Post Registration والمناطرة
- فترة ما قبل تحرير الدواء للبيع.
- يتم فيها وضع دراسات ما بعد التسويق .
- قد تتضمن التجارب فئات عرقية أو أعماراً إضافية.
- ويتم فيها مواصلة مناطرة المأمونية في المجموعات الكبيرة

يتم في الطور الثالث تقييم كل مما يلي:

- فعالية الدواء ومأمونيته في المجموعات السكانية الفرعية* population subgroups .
- الفواصل بين الجرعات . Dosing intervals
- التداخلات الدوائية (تداخلات دواء – دواء) . Drug-drug interactions
- التداخلات الدوائية مع الأمراض Drug-disease interactions
- معلومات المزايا والمخاطر للدواء
- وإن المعلومات المحصلة في الطور الثالث تشكل معظم العنونة البدئية للدواء(أي معظم المعلومات الواردة في النشرة المرفقة بالدواء) وهي المعلومات التي ستوجه الأطباء حول كيفية استخدام الأدوية

تسجيل الدواء والترخيص الحكومي

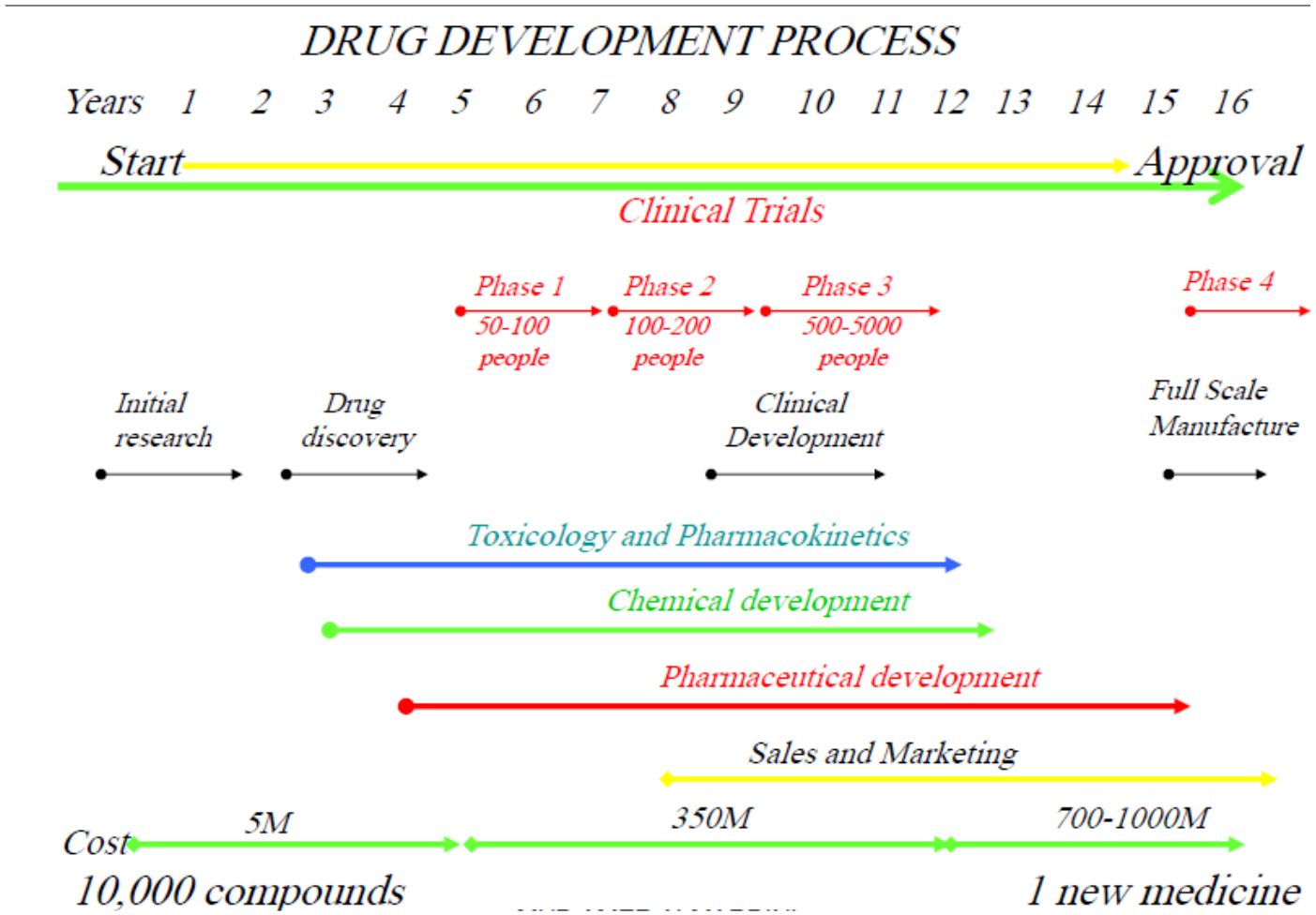
تقدم الشركة المطورة إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية المسؤولة عن قطاع تسجيل الأدوية ملفاً كاملاً عن المستحضر الصيدلاني يشمل معلومات وافية عن الصيغة الصيدلانية وطرائق التصنيع والمواصفات وطرائق الاختبار والمعدات والإجراءات المختلفة الواجب اتباعها عند التصنيع ومعلومات عن فريق العمل والاختبارات السمية والفارماكولوجية على حيوانات التجربة والاختبارات السريرية على الإنسان مع النتائج الإحصائية وغيرها من عشرات المعلومات اللازمة. كما تعطي معلومات أخرى عن اختبارات الثبات والتوافر الحيوي للأشكال الصيدلانية المراد تصنيعها، واختبار مواد التعبئة والتغليف ونموذج عنها وعن اللصاقات والنشرة الداخلية والعبوة الكرتونية.. إلخ، ثم يحال هذا الملف إلى لجان اختصاصية لدراسته.

بعد انتهاء الدراسة والأمور القانونية للتسجيل تمنح عادة الموافقة الحكومية، ويسمح بتداول هذا الدواء الجديد في السوق.

التصنيع

بعد الموافقة على إنتاج الدواء يبدأ تصنيعه، وتبدأ الرقابة على الدواء:

- تراقب سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنيّة، الوجبات الأولى عادة مع وجود تنسيق كامل مع الشركة المصنّعة حول جميع الملاحظات التي يمكن أن تظهر فيما بعد، خصوصاً فيما يتعلّق بالتأثيرات الدوائية أو حدوث تأثيرات غريبة لم تكن قد لوحظت من قبل.
- الإنتاج الروتيني والمراقبة داخل المعمل.
- المراقبة الدوريّة والعشوائية الحكومية.


DRUG DEVELOPMENT PROCESS
Years 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Start
Approval
Clinical Trials
Phase 1
50-100 people
Phase 2
100-200 people
Phase 3
500-5000 people
Phase 4
Initial research
Drug discovery
Clinical Development
Full Scale Manufacture
Toxicology and Pharmacokinetics
Chemical development
Pharmaceutical development
Sales and Marketing
Cost
5M
350M
700-1000M
10,000 compounds
1 new medicine

تطبيق دواء جديد - New Drug Application (NDA)

يحتوي تطبيق الدواء الجديد على جميع المعلومات العلمية المجموعة من قبل الشركة حول الدواء.
يقع عادة في مئة ألف صفحة أو أكثر.
متوسط الوقت الذي تستغرقه السلطات الوطنية في مراجعة تطبيق الدواء الجديد هو ثلاثون شهراً.

ملاحظة هامة: المرجع الرئيسي لهذه المحاضرات وللمراقبة الدوائية بشكل عام هو كتاب المراقبة الدوائية لأستاذي الأستاذ الدكتور محمد عامر المارديني – منشورات جامعة دمشق

This image cannot currently be displayed.

Thank You!