

1

Rx

25/9/2018

115

32

كلية الصيدلة

السنة الخامسة

رحلة الدواء من الفكرة إلى يد المريض

د. محمد عامر مارديني

المراقبة الدوائية | نظري

نبدأ معكم أصدقائي بدراسة مقرر الرقابة الدوائية مع الدكتور عامر مارديني.. مع التنويه أن الدكتور قام بمطالبتنا بالكتاب كاملاً بالإضافة إلى ما يتم إعطاؤه في المحاضرة، وسنحاول في محاضراتنا أن نشمل الكتاب مع السلايدات وشرح الدكتور، حيث سيتم الإشارة إلى الفقرات الواردة في الكتاب ولم يذكرها الدكتور.

### فهرس المحاضرة :

|                          |    |                             |    |
|--------------------------|----|-----------------------------|----|
| • علم المراقبة الدوائية  | 2  | • عملية الموافقة على الدواء | 17 |
| • واقع الأدوية في العالم | 4  | • التوصيف الكيميائي للمركب  | 21 |
| • تطوير دواء جديد        | 10 | • دراسات ما قبل الصياغة     | 26 |

وقد نبه الدكتور إلى أهمية المصطلحات الإنكليزية، مع التنويه أن الدكتور يمكن أن يضع أسئلة امتحانية باللغة الإنكليزية فقط ، ولذلك سنقوم بذكر التعاريف باللغتين العربية والإنكليزية.. وبالتوفيق أصدقائي.

## 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 الصيدلانية وعلوم الصيدلانيات والصيدلة الصناعية والميكروبيولوجيا، وجميع هذه العلوم التي تخدم مجال رقابة الدواء.

😊 عندما نتحدث عن مراقبة الدواء يجب الأخذ بعين الاعتبار دائماً وجود جانبين أساسيين هما Benefits الفوائد و Risks المخاطر ، فعندما نريد أن نتناول دواء من المفترض أن نستفيد منه ولكن يجب مراعاة الأخطار<sup>1</sup> الناتجة عن استخدامه .

وإذا أردنا تعريف المراقبة الدوائية أو ما يعرف بمراقبة الجودة الصيدلانية Pharmaceutical quality control فهو علم تطبيقي يشرح الوسائل المناسبة والاختبارات الضرورية (التي تضمن efficacy (فعالية) الأدوية) و safety (مأمونيتها).

أي أنه علم يشترط أن يخضع الدواء للمراقبة قبل بدء تصنيعه وأثناءه وبعده.

<sup>1</sup> عندما تكون مخاطر الدواء أكثر من فوائده للاستخدام طبعاً.

😊 حيث يتألف الدواء من Raw materials مواد أولية يجب أن تكون جيّدة ومجربة 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:



#### 1-Efficacy, Effectiveness

#### 1. الفعالية:

The ability of a drug to control or cure an 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).

## 2-Safety:

## 2. الأمانة/الأمان:

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

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

ويقصد بالتناول الرشيد.. تناول الدواء في وقته المناسب بجرعته المناسبة، وليس بجرعة عالية أو خاطئة.

## 3-Quality:

## 3. الجودة:

Conformance of a material or a product with pre-established specification or standards.

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

يمكن أن نقسم واقع الأدوية في العالم إلى نوعين:



## 1. الدواء المبتكر (الدواء ذو العلامة التجارية) Brand – name Drugs:

A brand name drug is an innovator drug that holds a patent to prevent other manufacturers from copying and is usually available from a single source or one manufacturer.



أو ما يسمى **الدواء ذو العلامة التجارية**، وهو دواء مبتكر يحمل الحماية لبراءة الاختراع under patent منعاً 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).

## 2. الدواء الجينيس Generics – name Drugs:

A generic drug is a copy of a brand – name drug.

It's the same medicine with the same active ingredients as the brand- name drug, but usually made by another company at a less expensive cost.



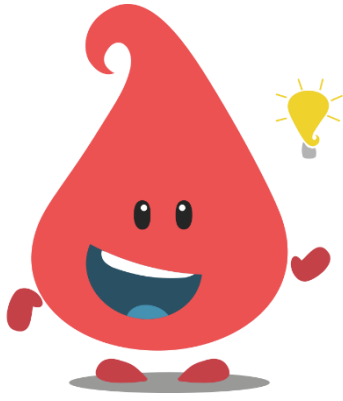
هو دواء منسوخ من دواء ذي علامة تجارية ، بالمادة الفعالة نفسها.

عادةً ما يكون مصنعاً من قبل شركة أخرى بسعر أخفض من سعر الدواء المبتكر.

وهناك شرطين لاعتبار هذا الدواء الجينيس مقبولا:

1. **التكافؤ الحيوي:** وهو تساوي مستحضرين دوائيين من حيث الفعالية والمأمونية لدى إعطاء نفس الجرعة وفي نفس الظروف.

2. **الثبات.**



وقد يخطر ببالنا السؤال التالي..

ما هو سبب وجود الدواء الجنييس؟ لماذا لم نكتفِ بوجود الدواء المبتكر؟

من مبدأ حقوق الإنسان، لا بد لكل إنسان في العالم أن يحصل على دواء لعلاج، وكما تحدثنا فإن الدواء المبتكر ذو سعر مرتفع ... لذلك شجعت منظمة الصحة العالمية WHO على صناعة الأدوية الجنييسة لتأمين الدواء لجميع الناس .

### الأدوية الجنييسة نوعان:

| من دون امتياز   | بامتياز<br>UnderLicence   |
|---|---|
| <p>وهنا تقوم الشركة التي تريد صنع الدواء باستيراد المادة الفعالة وإعداد صيغة مناسبة (غالباً ما يتم الاستعانة بـ BDR). ولا تقوم الشركة بأي تطوير على المادة الفعالة.</p> | <p>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).</p> |
|   |   |

## واقع اكتشاف وتطوير الدواء

### واقع الأدوية عبر التاريخ:

😊 تعد صناعة الدواء الصناعة الأولى في العالم التي وضعت لنفسها Standards معايير و Regulations أنظمة ، وهذا يعدّ من أبسط حقوق الإنسان، بأن يكون الدواء الذي يأخذه مريض في اليابان مشابهاً للدواء الذي يأخذه مريض في زيمبابوي مشابهاً للدواء الذي يأخذه مريض في أية دولة من دول العالم.

😊 كما تمتاز صناعة الدواء بأنها صناعة قائمة على البحث Research بشكل كبير، فمُنذ الثورة الصناعية في أوروبا تم اكتشاف الآلاف من الأدوية اعتماداً على البحث والتطوير، مما أدى لاختلاف جذري عما كان يسبقها.

لنلاحظ الجدول التالي:

| The changed context of drug discovery and development                    |  |
|--|--|
| في القرن العشرينThe 1900s  | في القرن التاسع عشرThe 1800s   |
| من مصادر صناعية synthetic sources  | من مصادر طبيعية natural sources  |
| الإمكانيات أصبحت غير محدودة unlimited sources                            | إمكانيات محدودة limited possibilities  |
| الأدوية أصبحت تحضّر من قبل الشركات prepared by companies                 | كانت الأدوية تحضّر من قبل الأفراد (الصيدالة) prepared by individuals                   |
| أصبحت صناعة ذات نطاق واسع massive scale                                  | كانت صناعة الدواء ذات نطاق ضيق small scale   |
| أصبحت منقاة بشكل عال highly purified ومعايرة standardized ومختبرة tested | لم تكن الأدوية منقّاة Not purified وغير معايرة Not standardized ولا مُختبرة Not tested |



|   |   |
|---|---|
| worldwide إعطاؤها أصبح منتشراً عالمياً<br>administration          | limited كانت الأدوية ذات إعطاء حدود<br>administration         |
| أصبحت مضبوطة بتشريعات مشددة<br>Tight Legislative Control          | No لم تكن هنالك ضوابط على صناعة الدواء<br>Control .           |
| آليات عملها أصبحت مفهومة بشكل جزئي<br>mechanisms party understood | no لم تكن هنالك فكرة عن آلية عمل الدواء<br>idea of mechanisms |

## 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 Antibiotics Era.

### 4. في الخمسينات 1950S:

- 😊 اكتشاف طرق تكنولوجية حديثة New technology.
- 😊 اكتشاف الـ DNA (DNA) Discovery of DNA.



## 5. في الستينات 1960S:

😊 التوسع في اكتشاف أسباب الأمراض Breakthrough in Etiology.

## 6. في السبعينات 1970S :

😊 تطور علم التقنية الحيوية Rise of Biotechnology .

😊 استخدام الوسائل العلمية الحديثة Use of IT .

## 7. في الثمانينات 1980S :

😊 تشويق اكتشاف الأدوية Commercialization of drug discovery .

😊 تطور الكيمياء التوافقية<sup>2</sup> Combinatorial Chemistry .

## 8. في التسعينات 1990S:

😊 اكتشاف الروبوتات Robotics.

😊 الأتمتة Automation.



<sup>2</sup> ستشرح فيما بعد

## تطوير دواء جديد New drug Development

### البحث والتطوير Research and development:

Before a new drug can be marketed, there are a number of lengthy processes that must be gone through, which may be loosely combined under the heading of research and development (R&D).

قبل أن يدخل دواء جديد إلى السوق، هناك العديد من العمليات الطويلة التي يجب المرور بها، ويمكن دمج هذه الخطوات تحت عنوان **البحث والتطوير**

*R&D Research & Development*

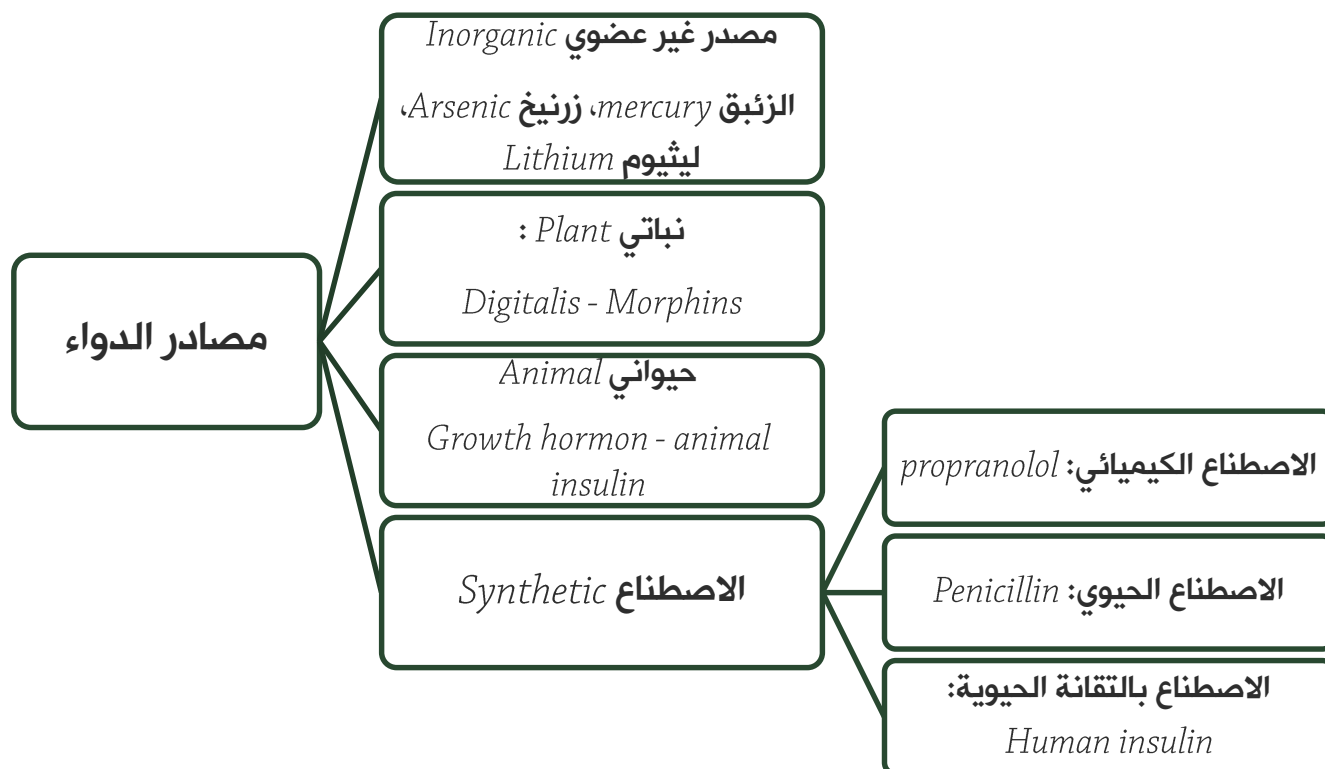
The process take somewhere between eight and ten years to complete for a completely new molecule.

تستغرق هذه العمليات تقريباً ما بين ثمان وعشر سنوات لتأخذ جزيئة جديدة مكانها بين الأدوية.

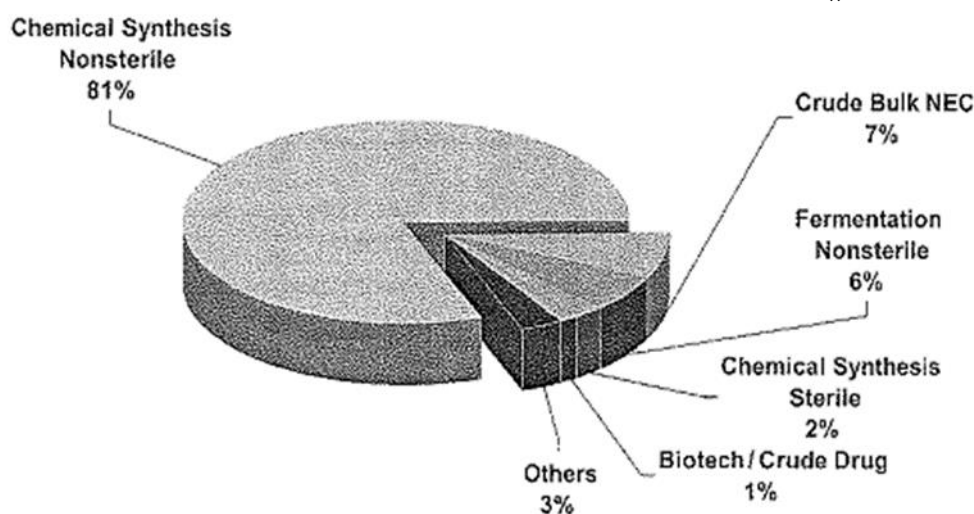
تبدأ مرحلة البحث والتطوير مع اكتشاف المادة الدوائية الجديدة (New Chemical Entity) NCE وتصنيع بضع ميلليغرامات منها (ربما في مختبر صغير يتبع لكلية جامعية أو معهد بحثي أو شركة ما)، وتنتهي هذه المرحلة بنشر هذا العمل في المجلات العلمية ثم تبني شركة ما لهذا العمل ثم ينتهي الأمر بملايين من عبوات المستحضر الصيدلاني المتوزعة في كل أنحاء العالم.



## مصادر الدواء : Sources of drugs



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 جرعي Pharmaceutical dosage form. ويوضح الشكل التالي المصادر الحالية للأدوية:



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

## أساليب اكتشاف الأدوية:

- 😊 **Historical:** Cinchona (quinine) & willow barks (aspirin).
- 😊 **Study disease process:** Parkinson's disease (L-dopa).
- 😊 **Develop drugs to natural compound:** beta-adrenoceptors (Propranolol), H<sub>2</sub>-receptors (Cimetidine).
- 😊 **Design to fit known structurally identified biological site:** angiotensin-converting enzyme inhibitors.
- 😊 **By chance:** (Serendipity), Random screening (HTS): penicillin, Dimenhydrinate, Pethidine.
- 😊 **Genomics:** identification of receptors, gene therapy, recombinant materials.



- 1 - بعض الأدوية عُرِفَتْ 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 مركبات تشابه المركبات الطبيعية في جسم الإنسان كالبروبرانولول Propranolol الذي يرتبط إلى المستقبلات بيتا  $\beta$  والسيميتيدين Cimetidine الذي يرتبط بالمستقبلات H<sub>2</sub>.
- 4 - بعضها تم تصميمه ليلائم موقعاً بيولوجياً معروفاً ومعلوم البنية، كمثبطات الخميرة المحوّلة للأنجيوتنسين ACEIs.



- 5 - بعضها اكتشف بالمصادفة Serendipity أو أثناء إجراء فحوصات عالية الإنتاجية High throughput screening (HTS): كالبنيسلين

Penicillin والبيتادين Meperidine( Pethidine) والديمينهيدرينات Dimenhydrinate.

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

7 - حالياً يمكن أن يتم إنشاء المركبات كليا باستخدام الحاسوب Computerized وكما يطلق على العمل «في الزجاج» المصطلح «In vitro» فإنه يطلق على العمل في الحاسوب المصطلح «في السيليكون» «In silico».

### الطرائق المستخدمة للتعرف على المركبات الجديدة:

- ☺ Alteration of a known compound to act on a selected target.
- ☺ Computer aided molecular design.
- ☺ Biologic manipulation.
- ☺ Screening large collections of chemical compounds and natural compounds for desired activity.

☺ التعديل على مركب دوائي ليعمل على هدف مختار.

☺ التصميم الجزيئي بمساعدة الحاسوب Computer aided molecular design.

☺ صناعة خلاصة نباتية Synthesis of a plant extract.

☺ التلاعب البيولوجي.

☺ مسح مجموعات كبيرة من المركبات الكيميائية والطبيعية لتقصي فعالية مرغوبة لها.

### \*معلومة ظريفة:

لا تمتلك الشركات الكبيرة مخابر تطوير المركبات الجديدة ضمن أبنيتها. إنما تقوم بتقصي الأبحاث التي تتوصل إليها المخابر الصغيرة حول العالم لتستثمر ما توصلت إليه بما لديها من قوة مالية، موفرة بذلك مبالغ ضخمة من إنشاء المخابر ضمن أبنيتها واستئجار العلماء للعمل فيها.

\*هذه المعلومات لم يتطرق لها الدكتور لكنها موجودة ضمن السلايدات

1-تحديد الهدف من اكتشاف الدواء Target Selection:

-أهداف خلوية وجينية Cellular and Genetic targets.

-الجينوم Genomics.

-البروتينات Proteomics.

-المعلومات الحيوية Bioinformatics.

2-اكتشاف المركب Lead Discovery:

-الاصطناع والعزل Synthesis and isolation.

-الكيمياء التخليقية Combinatorial chemistry.

-تطوير الفحوصات Assay development.

-التحريات عالية الإنتاجية High-throughput Screening.

3-الكيمياء الدوائية Medicinal Chemistry:

-تطوير وتحديث المراجع Library development.

-دراسة علاقة البنية بالتأثير SAR Studies.

-التحري عن المركبات باستخدام الحواسيب In silico screening.

-الاصطناع الكيميائي Chemical Synthesis.

4-الدراسات في الزجاج Invitro studies:

-ألفة الدواء وانتقائيته Drug affinity and selectivity.

-أنماط أمراض الخلية cell disease models.

-آلية التأثير MOA (mechanism of Action).

-المركب المرشح المُنقح Lead candidate refinement.

5-الدراسات في العضوية الحية In vivo studies:

-أنماط الحالات المرضية في الحيوانات animal models of disease states.

-الدراسات السلوكية Behavioral studies.

-التصوير الوظيفي Functional imaging.

-الدراسات خارج العضوية الحية Ex-vivo studied.

6-التجارب السريرية والعلاجية Clinical trials and therapeutic.



## أكثر الأدوية مبيعاً لعام 2003-2005:

| Top 10 Best Selling Drugs 2003 - 2005         |                       |               |   |               |   |               |
|---|-----------------------|---------------|---|---------------|---|---------------|
|   | 2003                  |               | 2004  |               | 2005  |               |
| S.No  | Products              | Sales (USDbn) | Products                                      | Sales (USDbn) | Products                                      | Sales (USDbn) |
| 1   | Lipitor               | 9.23          | Lipitor                                       | 10.86         | Lipitor                                       | 12.19         |
| 2   | Zocor                 | 5.00          | Plavix  | 5.64          | Plavix  | 6.21          |
| 3   | Ogastro/Prevacid      | 4.71          | Zocor   | 5.20          | Seretide/Advair                               | 5.34          |
| 4   | Norvasc               | 4.34          | Advair,seretide                               | 4.74          | Norvasc                                       | 4.71          |
| 5   | Zyprexa               | 4.28          | Norvasc                                       | 4.46          | Nexium  | 4.63          |
| 6   | Plavix                | 4.13          | Zyprexa                                       | 4.42          | Zocor   | 4.40          |
| 7   | Erypo (Eprex/Procrit) | 3.98          | Prevacid, Ogastro                             | 4.14          | Zyprexa                                       | 4.20          |
| 8   | Seretide/Advair       | 3.94          | Nexium  | 3.88          | Prevacid/Ogastro                              | 4.00          |
| 9   | Nexium                | 3.30          | Erypo(Eprex, Procrit)                         | 3.59          | Pravachol                                     | 3.82          |
| 10  | Zoloft                | 3.12          | Risperdal                                     | 3.05          | Diovan/Co-Diovan                              | 3.70          |
| Top 10 drugs                                  |                       | 46.03         | Top 10 drugs                                  | 49.99         | Top 10 drugs                                  | 53.2          |
| Share of the top 10 drugs to the total market |                       | 9.36%         | Share of the top 10 drugs to the total market | 9.09%         | Share of the top 10 drugs to the total market | 9.13%         |

على سبيل المثال مبيعات دواء Lipitor (تركيبه Atorvastatin) عام 2003 بـ 9.23 مليار دولار، وعام 2004 بـ 10.86 مليار دولار، وعام 2005 بـ 12.19 مليار دولار.

## أفضل 10 شركات دوائية لعام 2005:

| S. No | Company              | Revenues '05 (USD bn) | Revenues '04 (USD bn) | Growth Rate % |
|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| 1     | Pfizer               | 51.29                 | 52.51                 | (2.32)        |
| 2     | Johnson & Johnson    | 50.51                 | 47.35                 | 6.67          |
| 3     | GlaxoSmithKline      | 37.27                 | 38.50                 | (3.19)        |
| 4     | Sanofi-Aventis       | 32.34                 | 34.38                 | (5.93)        |
| 5     | Novartis             | 32.31                 | 28.24                 | 14.41         |
| 6     | Roche                | 26.99                 | 27.64                 | (2.35)        |
| 7     | Astra Zeneca         | 23.95                 | 21.42                 | 11.81         |
| 8     | Merck                | 22.00                 | 22.9                  | (3.93)        |
| 9     | Bristol-Myers Squibb | 19.20                 | 19.38                 | (0.92)        |
| 10    | Wyeth                | 18.75                 | 17.35                 | 8.06          |



## الانفاق على البحث والتطوير لأهم شركات الأدوية في عالم الشركات الدوائية:

| Sr. No. | Company              | R & D spend(\$bn),2010 |
|---------|----------------------|------------------------|
| 1       | Novartis             | 7.9                    |
| 2       | Merck & Co           | 8.1                    |
| 3       | Roche                | 7.8                    |
| 4       | GlaxoSmithKline      | 5.7                    |
| 5       | Sanofi               | 5.8                    |
| 6       | Pfizer               | 9.1                    |
| 7       | Johnson & Johnson    | 4.5                    |
| 8       | Eli Lilly            | 4.7                    |
| 9       | AstraZeneca          | 4.2                    |
| 10      | Takeda               | 3.4                    |
| 11      | Bayer                | 2.3                    |
| 12      | Bristol-Myers Squibb | 3.3                    |
| 13      | Boehringer Ingelheim | 3.1                    |
| 14      | Amgen                | 2.8                    |
| 15      | Novo Nordisk         | 1.7                    |

## تكاليف البحث والتطوير:

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

## Drug approval process

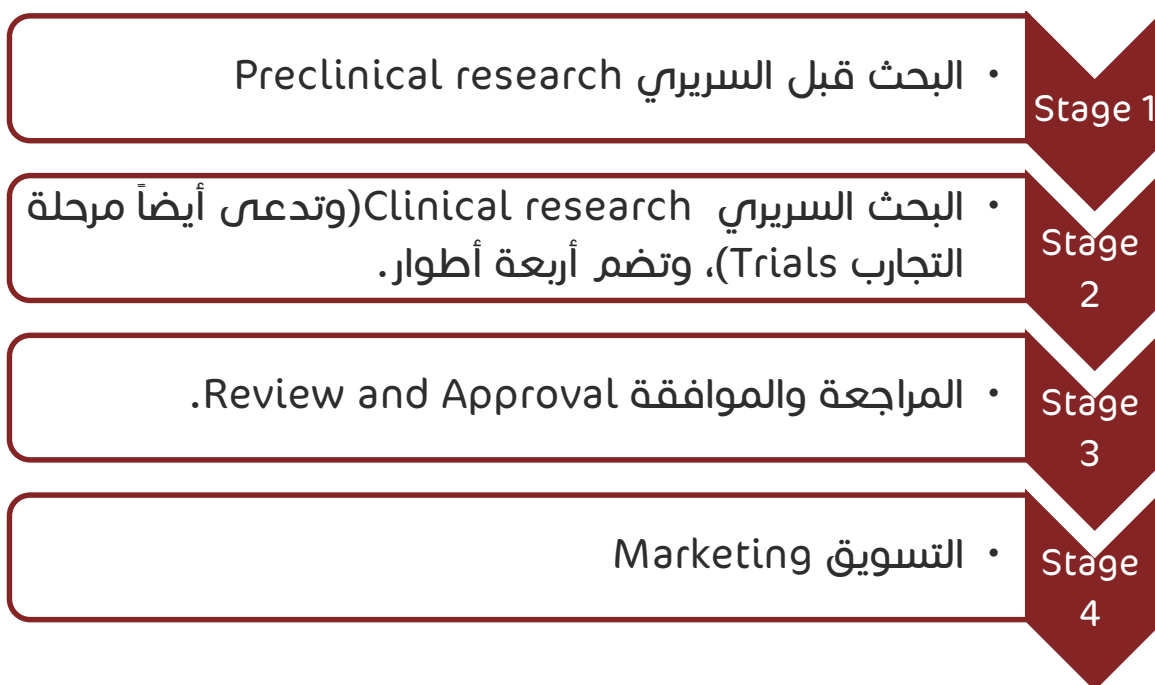
## عملية الموافقة على الدواء

All countries have some form of government agency (A health authority or board of health) that has responsibility for overseeing the country's requirements for approving new drugs. e.g.

Food and Drug Administration (FDA), USA-

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 الطبية (إيميا) (EMA).

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



وبذلك يمكن تفصيل مراحل اكتشاف دواء جديد كما يلي :

## 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.

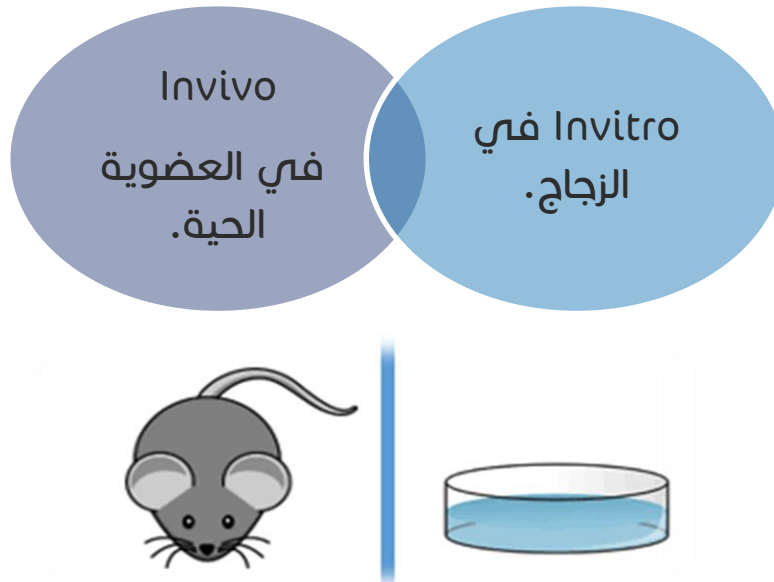
## المراقبة الحكومية الدورية والعشوائية لشركات الإنتاج.

الآن سنبدأ بشرح كل مرحلة على حدا:

## 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:

### 1- تأثيراتها الفارماكولوجية pharmacological effects :

(أي الفعالية المحتملة لها potential effectiveness).

### 2- تأثيراتها السامة toxicological effects :

(أي تأثيراتها الجانبية التي يُحتمل أن تتسبب بها potential side effects it may cause).

## 2. Invivo:



تتم هذه الدراسات على نوعين من الحيوانات على الأقل، واحد من القوارض Rodents (كالفئران والجرذان والأرانب) والآخر من نوع آخر غير القوارض (كالقطط والكلاب والقرود)، وهناك 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.

### نتنر في هذه المرحلة دراسة ذهسة أهور:

- A. الملف الفارماكولوجي الحاد للدواء Acute pharmacological profile، أي معرفة التغيرات الوظيفية والتشريحية في الجسم نتيجة الدواء خاصة في حالات الانسمام الحاد به.
- B. دراسة الجرعة LD<sub>50</sub> (القاتلة لـ 50٪ من حيوانات التجربة).
- C. دراسة بيانات ارتباط المركب لمستقبلات الجسم Binding data for many receptor.
- D. دراسة العلاقة بين الجرعة والتأثير Dose – defect relationship.
- E. دراسات مختلف نشاطات الدواء (على الجملة العصبية أو الجهاز الهضمي..).

نكمل بالدراسات قبل السريرية والتي تشمل:

### 3. توصيف المركب الجديد واختباره:

- (1) الكيمائية و (2) السمية Toxicological tests و (3) الفارماكولوجية Pharmacological tests و (4) البيولوجية Biological tests ابتداء بالخلايا والنسج والأعضاء المعزولة وانتهاء بحيوانات التجربة.

### 4. دراسات ما قبل الصياغة: Preformulation studies

وفيها يتم التطوير الكيميائي، والصيدلاني للمادة الدوائية الجديدة لتصبح مشروع مستحضر صيدلاني.

### 5. الدراسات الصيدلانية الحيوية Biopharmaceutical studies

بما فيها (1) دراسات التوافر الحيوي Bioavailability لإتمام صياغة الأشكال الصيدلانية الجرعية Pharmaceutical dosage forms بعبوتها المقترحة ،

(2) اختبارات ثباتها Stability tests، والتمهيد لتطوير عمليات الإنتاج والتعبئة والتغليف والمراقبة وغيرها من الأعمال الأخرى.

\*سنبدأ بشرح هذه المراحل:

التوصيف الكيميائي للمركب
Chemical characterization:

- ⦿ **تحديد الصيغة الكيميائية، وذلك عبر العديد من الوسائل، أهمها:**  
 (يعطينا الوزن الجزيئي  $M_w$ ) UV/Vis – Elementary analysis – IR – NMR – MS
- ⦿ **التأكد من مواصفات المادة، وذلك عبر:**  
 (1) اختبارات تحديد الهوية (IR – UV/Vis-Chromatography color tests)  
 (2) اختبارات (النقاوة) غالباً تتم باستخدام (HPLC).  
 (3) (معايرة Assay).
- ⦿ **يضم الجدول التالي بعض الاختبارات المجرأة في مرحلة الدراسات ما قبل السريرية والطرق المستخدمة في ذلك:**

|  |   |
|--|---|
| تحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء واختبار نقطة الانصهار                       | تحديد الهوية Identity                                   |
| مطياف الكتلة وجهاز الرنين النووي المغناطيسي                                  | توضيح البنية Structure elucidation                      |
| طرق الكروماتوغرافيا والمعايرة Titration                                      | مقايسة المركّب الأصل الفعّال                            |
| الكروماتوغرافيا (HPLC, GLC, TLC)   | المواد ذات الصلة Related substances والشوائب Impurities |
| اختبار إحراق ignition البقايا غير العضوية واختبارات الكشف عن المعادن الثقيلة | الشوائب غير العضوية                                     |

| GLC  | بقايا المُلحّ <b>Residual solvent</b> |
|--|---------------------------------------|
| طريقة كارل فيشر  | المحتوى من الرطوبة                    |
| مقياس الـ pH   | قيمة الـ pH في المحلول                |
| <p>كما يتم إجراء العديد من الاختبارات الأخرى كاختبار قدرة التدوير البصري وحساب الوزن النوعي واللزوجة وثابتة الانكسار والذوبانية ونقطة الانصهار والغليان والفقد بالتجفيف والثمالة بالحرق ومجال الانجماد، كما تتم دراسة الصفات الفيزيائية كاللون والطعم والتبلور والوصف الظاهري.</p> |                                       |

### 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 السمية للمركب الدوائي، مثل:
  - التأثيرات المولدة للطفرات Mutagenicity (السمية الجينية Genotoxicity).
  - التأثيرات الماسخة للأجنة Teratogenicity.
  - التأثيرات المسرطنة Carcinogenicity.
  - التأثيرات على الجملة العصبية والسبل الهضمية وغيرها.



There are very few drugs that can be said to cause no adverse reaction at all.

A judgment has to be made as to whether the benefits of a drug outweigh the potential side effects.

There are a number of different types of toxicological studies that must be carried out, depending on the type of drug.

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 السمية وفقاً لنوع الدواء.

ونفصل في كيفية إجراء بعض هذه الدراسات :



### دراسات السمية الحادة Acute toxicity:

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

### دراسات السمية تحت الحادة Sub - acute toxicity:

يتم إجراؤها على مدار ستة أشهر على نوعين من الكائنات.

### دراسات السمية المزمنة Chronic toxicity:

يتم إجراؤها في مدة 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 السمية التناسلية :Reproductive toxicity**

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

**دراسات السمية الولدة للطفرات :Mutagenic toxicity**

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

This stage of the R&D cycle can take several years and will need to be completed before a company can obtain approval to carry out clinical studies.

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 السمية مقياس عن مدى الأذى الذي يمكن أن تسببه المادة الدوائية الجديدة للعضوية الحية، فإن الاختبار الفارماكولوجي يعد مقياساً لمدى النفع الذي تقدمه هذه المادة للإنسان.

😊 تُجرى هذه الاختبارات بقياس تأثيرات الدواء المتوقعة في أعضاء مختلفة من جسم الحيوان، كمراقبة ضربات القلب والتنفس والتعرق والتبول، أو بإجراء مسح دماغي، أو..



## التطوير الكيميائي في الدراسات قبل السريرية chemical development:

بعد نجاح الدواء في الاختبارات السابقة:

⑤ ينتقل الاصطناع نصف الصناعي من مرحلة الاصطناع من فئة الغرام إلى فئة الكيلوغرام لتكثير الكمية والبدء في الصناعة.

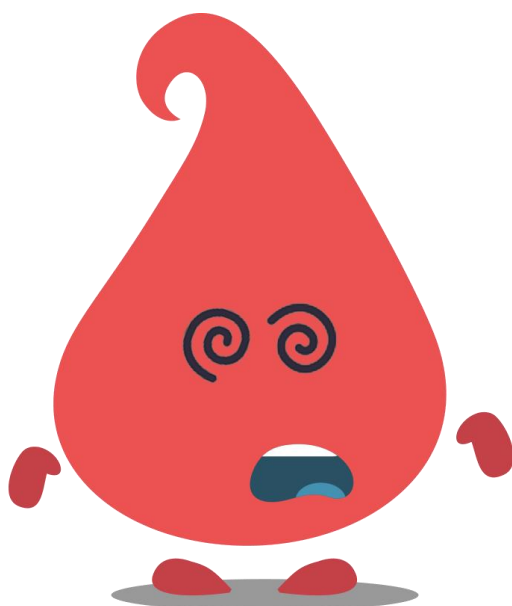
⑤ يلزم لذلك تأمين معدّات وتقانات جديدة أضخم، كما يتم استعمال محلّات اقتصادية، فاستخدام محلّات عالية النقاوة بشكل كبير جداً سيكلّف مالاَ كثيراً وسينتج دواءً غالي الثمن، ويبقى استخدام المحلّات عالية النقاوة محصوراً في صناعة المركّب المرجعي الذي تقارن به المركّبات المصنّعة بالمحلّات غير النقية).

⑤ يتم الحصول على مواصفات جديدة.

⑤ يتم إنتاج وجبات (حوالي 3 أو 4) بأرقام وشهادات تحليل.

⑤ يتم القيام بعمليات تنقية Purification لاحقة.

⑤ يتم انتقاء الوجبة المرجعية Reference standard.



## دراسات ما قبل الصياغة Pre-formulation studies

\*Pre-formulation studies need to be carried out in order to determine the physicochemical characteristics of the molecule and thus the most appropriate dosage forms that can be used. Studies will include some or all of the following:

- Spectroscopy**: to identify a basic analytical method.-
- Solubility**: in relation to liquid dosage forms and to identify the most appropriate salt to work with.
- Melting point**: to determine crystalline solubility
- Assay development**: using more sophisticated equipment and related to drug stability studies.
- Stability**: in both liquid and solid dosage forms.
- Microscopy**: to identify particle size and crystal formation.
- Powder flow and compression properties: in relation to dry product dosage forms.
- Excipient compatibility**: to ensure that the final dosage form will perform correctly.

😊 التحليل الطيفي **Spectroscopy**: للتعرف على الطريقة التحليلية الأساسية.

😊 الانحلالية **Solubility**: وهي خاصة بالأشكال الصيدلانية السائلة لتحديد الشكل الملحي الأفضل للعمل به.

😊 نقطة الانصهار **melting point**: لتحديد انحلالية بلورات المادة.

😊 تطوير المقايضة **Assay development**: (في الزجاج والأحياء) باستخدام تجهيزات متقدمة بشكل أكثر ولها علاقة أكبر بدراسات الثباتية وبطريقة أكثر مصدوقية Validation.

😊 الثباتية **Stability**: لكل من الأشكال السائلة والصلبة.

😊 الفحص المجهرى **microscopy**: للتعرف على حجم الأجزاء وتشكل البلورات.

😊 انسيابية المسحوق وخصائص الانضغاط **Powder flow and compression proprieties**: ولها علاقة بالأشكال الصيدلانية الجافة.

😊 توافق السواغات **Excipients compatibility**: للتأكد من أن الشكل الصيدلاني النهائي سيؤدي الوظيفة المطلوبة منه بشكل صحيح.

دراسات الصياغة Formulation studies:

تطوير المنتج (product development)

- \*The most appropriate dosage form can be determined based on such factors as the purpose for which the drug is intended and the physicochemical characteristics of the chemical entity.
- \*DRUG +Additive: filler, lubricant, coating, stabilizer, color, binder, disintegrator.
- \*Dosage form: capsule, tablet, injection, other Manipulate duration/profile: e.g. sustained release.
- \*Research Dosage Forms
  - Biopharmaceutical studies.
  - Stability Testing.

|   |  |
|---|--|
| (1) كالهـدف الـذي صُنـع الـدواء من أجـله.               | يتم تحديد الشكل الجرعيّ الأفضل استناداً إلى عدة عوامل: |
| (2) الخواص الفيزيوكيميائية المتعلقة بالمادة الكيميائية. |  |

😊 لأجل الوصول إلى ذلك تتم إضافة العديد من المواد إلى الدواء كالمواد المائلة 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 بـمدة تأثير الدواء كجعله مديد التأثير sustained release أو غير ذلك.

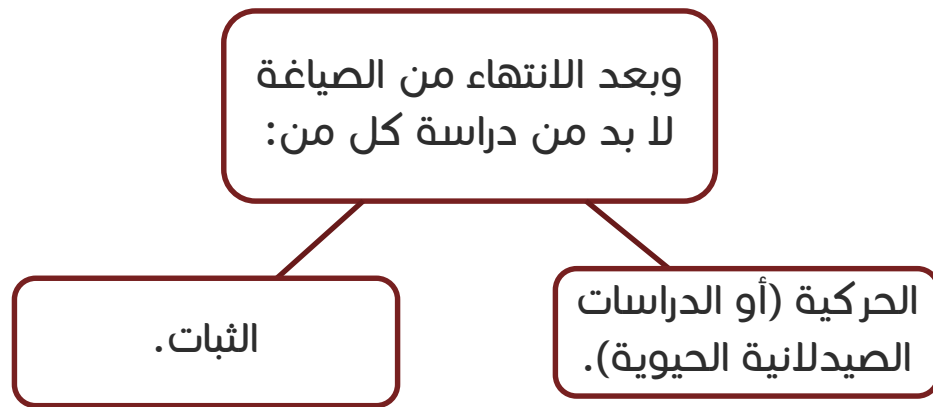
يتم بعد ذلك الوصول إلى (1) الدراسات الصيدلانية الحيوية. الشكل الجرعي الذي سيخضع للدراسات السريرية Research dosage form، ويعتمد هذا على: (2) اختبارات الثبات.

### تطوير العملية Process development:

بعد النجاح في العمليات السابقة، فإن أدوات المخبر الصغيرة لكن تكفي، فيتم ما يلي: 😊  
 نقل العمل من المخبر 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. 😊



## Biopharmaceutical studies

## الدراسات الصيدلانية الحيوية:

As part of the process of finalizing the dosage form, it is necessary to carry out biopharmaceutical studies in order to ensure that the drug reaches the part of the body where it is required, and is maintained at the right concentration for the right period of time. This includes identification of the appropriate dosage levels and frequency.

😊 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 يتطلب تحديد

مستويات الشكل الجرعي في الجسم وتكرارية الجرعة.

The amount of drug that reaches the bloodstream and the speed at which it takes place is called its bioavailability.

Bioavailability is generally measured by means of pharmacokinetic plasma studies of drug concentration against time.

😊 وهنا لا بد من التذكير بتعريف مصطلح **التوافر الحيوي Bioavailability**، وهو

كمية الدواء الواصلة إلى مجرى الدم والسرعة المطلوبة ليصل إلى هدفه، ويتم

قياسه بحساب القيم الوسطية الناتجة عن دراسات حركية الدواء في البلازما

(علاقة تركيز الدواء فيها مع الوقت).



These studies relate to four stages, called ADME for short:  
Absorption: how the drug enters the body and reaches the bloodstream.

Distribution: how the drug travels through the body.

Metabolism: the way in which the drug is changed by the body.

Elimination: how the drug leaves the body.

😊 إن الدراسات الصيدلانية الحيوية تدرس 4 مراحل، تختصر بكلمة ADME:

1 - الامتصاص Absorption: ويعني كيفية دخول الدواء إلى الجسم ووصوله إلى مجرى الدم.

2 - التوزيع Distribution: ويعني كيف ينتقل الدواء خلال الجسم.

3 - الاستقلاب Metabolism: ويعني الطريقة التي يتغير فيها الدواء في الجسم.

4 - الإطراح Elimination: ويعني الطريقة التي يغادر فيها الدواء الجسم.

### Stability studies

### اختبارات الثبات:

\*Pre-clinical studies of the final dosage form will extend to include stability studies relating to the primary and secondary packaging materials that are planned to be used.

\*These studies examine the physical, chemical or microbiological deterioration of the drug over time in order to determine the appropriate shelf life that can be guaranteed.

😊 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 المنتج، ولتشمل أيضاً شروط التخزين والتسويق وطور الاستخدام لدى المريض وغيره.

😊 تقوم هذه الدراسات بفحص تدهور deterioration الدواء (تخرّبه) فيزيائياً

وكيميائياً ومايكروبيولوجياً عبر مرور الوقت بالإضافة إلى تحديد عمر الرف Shelf life المناسب والمضمون.

Since stability or rather, lack of stability, is something that develops over time, it could take years to complete these studies if they were all conducted under a 'real-time' basis.

As an alternative to this, accelerated stability studies can be used, in which the packs are exposed to extremes of conditions such as heat, light and moisture.

Results thus obtained can then be converted to equivalents for ambient conditions.

😊 وبما أن الثبات (أو عدمه) هو أمر يتطور بمرور الوقت، فإن اختبارات الثبات قد تستغرق سنوات لاستكمالها إذا ما أجريت خلال الزمن الحقيقي real time أو تسمى long term.. إذاً 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 40o لمدة 6 أشهر) .

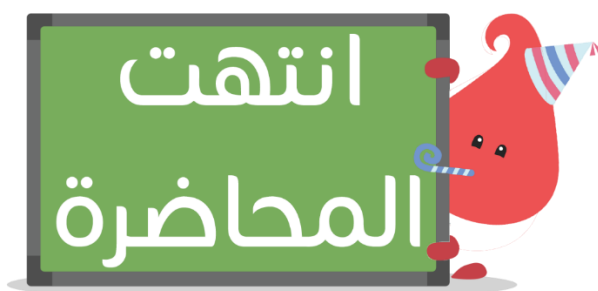
(2) الرطوبة (بزيادتها إلى حوالي 75%) .

(3) الإضاءة .

ثم تحويل القيم التي حُصل عليها (عبر معادلات كمعادلة أرينوس Arrhenius equation) إلى قيم تعادلها وتوافق الظروف المحيطية (الحقيقية)، وتمكّن من تحديد تاريخ انتهاء صلاحية الدواء.

😊 ويتم إجراء اختبارات الثبات هذه على عدة صيغ متطورة 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.



**أُصِفْ ملاحظَاتك :**

This image shows a full page of white paper with horizontal red dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, typical of notebook paper for children. There are no margins, text, or other markings on the page.

## لتحميل محاضراتنا:



[www.Rbcsteam.org/lectures](http://www.Rbcsteam.org/lectures)

لإرسال ملاحظاتكم:



[goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ](https://goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ)

vySq92

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:



RBCs Pharmacy 2019 [www.facebook.com/groups/rbc2019](http://www.facebook.com/groups/rbc2019)