

كلية: الصيدلة	مقرر: مراقبة الأدوية
الرمز: PHCC927	مدرس المقرر: باسمه عروس



جامعة الشام الخاصة كلية الصيدلة



المراقبة الدوائية

الجزء النظري

المحاضرة الأولى

مراقبة الجودة أثناء تطوير الأدوية الجديدة

**Quality Control in new Drug
Development**

د. باسمة عروس

العام الدراسي 2023-2024

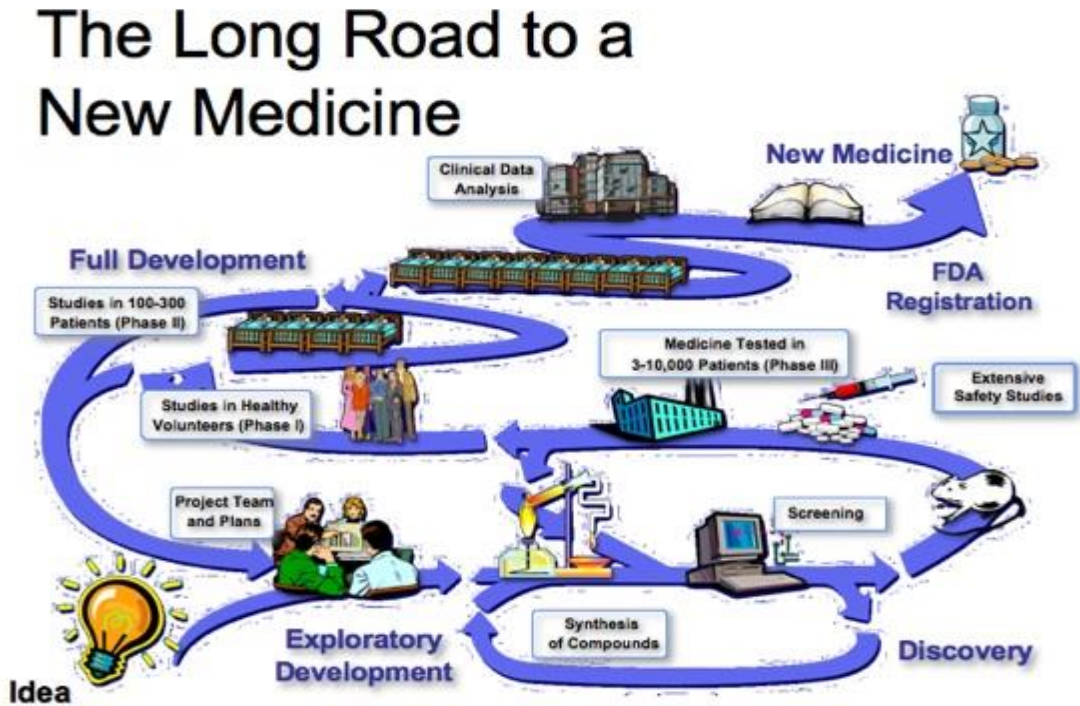
مراقبة الجودة أثناء تطوير الأدوية الجديدة

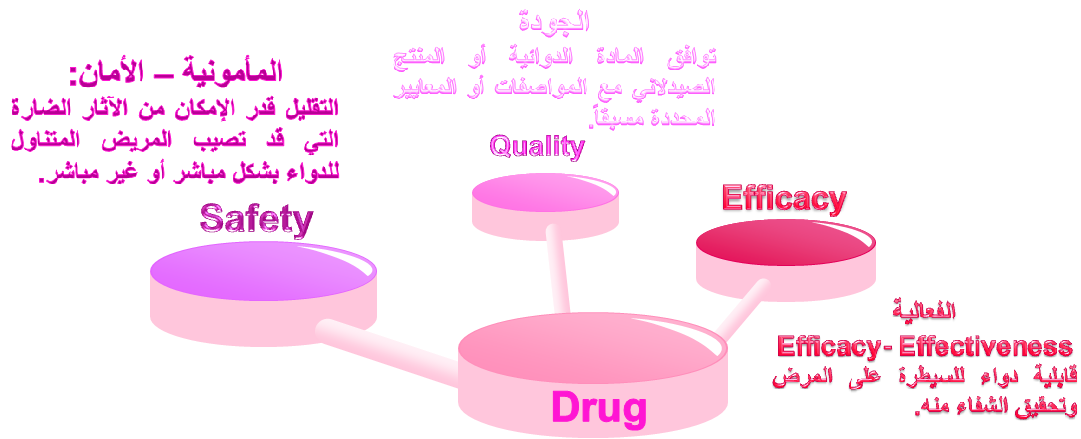
المراقبة الدوائية أو ما يعرف بمراقبة الجودة الصيدلانية **Pharmaceutical Quality Control** علم تطبيقي يشرح الوسائل المناسبة والاختبارات الضرورية التي تضمن فعالية الأدوية **Efficacy** ومأمونيتها **Safety**.

ولقد تطور هذا العلم عبر مراحل تاريخية متلاحقة، وبدأت تظهر ملامحه الأولى في أوروبا مع انفصال مهنة الصيدلة عن مهنة الطب العام 1240، حيث أصبح الصيدلي مسؤولاً مباشراً عن تحضير الأدوية ومراقبة جودتها.

ومع تطور الصناعة الدوائية في العالم بدايات القرن الماضي، وظهور الشركات الضخمة، وتنافسها على أسواق العالم، بدأت مراقبة جودة الأدوية تشغل بال المشتغلين بهذه الصناعة، لتصبح جزءاً لا يتجزأ من نظام متكامل، متنوع الوظائف ومتفرع الأعمال، وغدت إدارة الجودة **Quality Management** فكراً ومنهجاً قبل أن تكون وسيلة وأداة، وأصبحت معايير الجودة **Quality Standards** بأدق تفاصيلها مسرّحاً للتنافس بين الشركات الدوائية العالمية.

ولا شك أن نقطة الانطلاق لفهم مبادئ مراقبة جودة الأدوية تبدأ من توضيح المراحل التي يمر بها الدواء من لحظة التفكير بتطويره، مروراً بسنوات طويلة من البحث والتجارب العلمية والدراسات المعمقة، حتى وصوله إلى يد المريض:





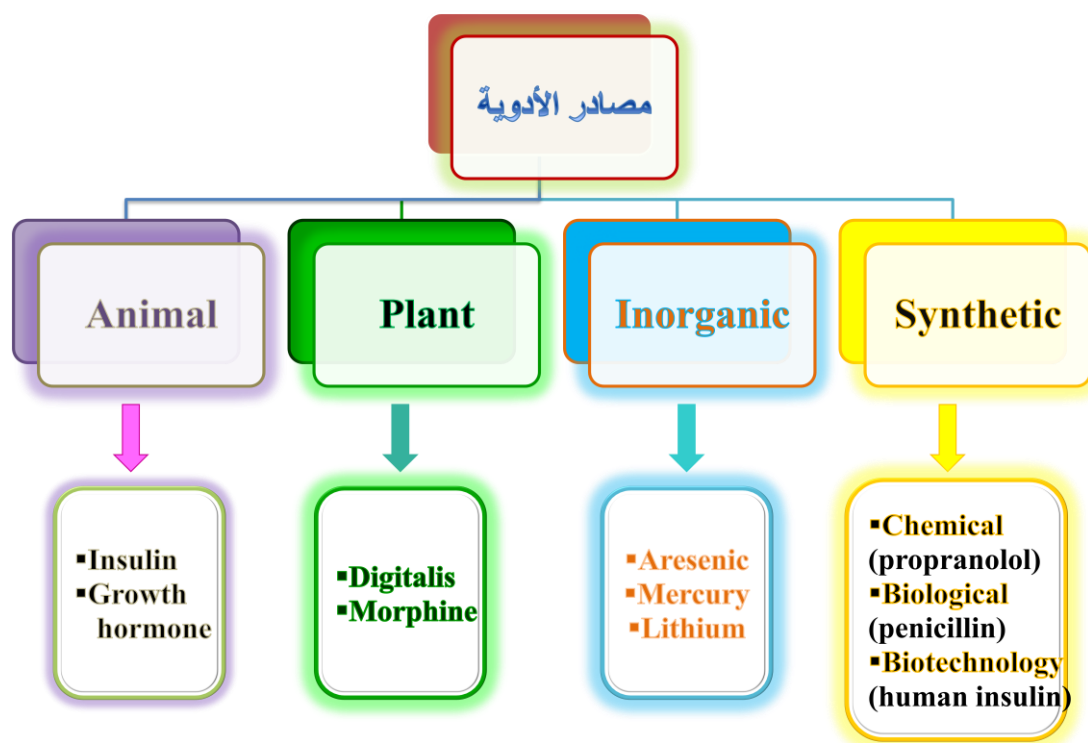
الأدوية في العالم

□ الأدوية المبتكرة ” المحمية ” (Brand-Name Drugs)
الدواء ذو العلامة التجارية Brand name drug: هو دواء مُبتكر يحمل الحماية لبراءة الاختراع منعاً لشركات أخرى من نسخه، وعادة ما يكون هذا الدواء متوفراً من مصدر وحيد أو من شركة وحيدة.

□ الجنيسة Generics:
الدواء الجنيس Generic drug: هو دواء منسوخ من دواء ذي علامة تجارية بالمادة الفعالة نفسها لكن عادة ما يكون مصنعاً من قبل شركة أخرى بسعر أخفض. وقد يكون:

- بامتياز: بيع الحقوق كلياً أو جزئياً.
- من دون امتياز.





أساليب اكتشاف دواء جديد

- بعض الأدوية عرفت تاريخياً كالكينين Quinine من نبات الكينا Cinchona، والأسبرين من قشور الصفصاف Willow barks
- بعضها عرف نتيجة دراسة آلية المرض، كالليفودوبا Levodopa لعلاج داء باركنسون.
- بعضها تم تطويره للحصول على مركبات تشابه المركبات الطبيعية في جسم الإنسان، كالبروبرانولول Propranolol الذي يرتبط بالمستقبلات بيتا β ، والسيميتيدين Cimetidine الذي يرتبط بالمستقبلات H_2 .
- بعضها تم تصميمه ليلائم موقعاً بيولوجياً معروفاً ومعلوم البنية، كمثبطات الخميرة المحولة للإنجيوتنسين Angiotensin-converting enzyme inhibitors
- بعضها اكتشف بالمصادفة By Chance أو أثناء إجراء مسح عشوائي Random Screening كالبنيسيلين Penicillin والبييتادين Pethidine والديمنهيدرينات Dimenhydrinate.
- بعضها طور عن طريق علم الوراثة عبر تحديد هوية المستقبلات، كالعلاج الجيني والمواد المؤشبة Recombinant materials.
- حالياً يمكن أن يتم تطوير المركبات كلياً باستخدام البرامج الحاسوبية Computer assist drug design والكيمياء التراكبية Combinatorial Chemistry.

مراحل تطوير الدواء Drug Development Phases

□ التخليق أو الاصطناع Synthesis:

- اصطناع مركبات كيميائية جديدة.
 - استخلاص مركبات كيميائية جديدة.
 - استخلاص مركبات من مصادر طبيعية.
 - تطوير مركبات موجودة أصلاً بتغيير بعض المجموعات الوظيفية الكيميائية المختلفة.
- يتم الحصول في نهاية هذه المرحلة على كمية قليلة من المادة الجديدة، التي يجب أن تحدد مواصفاتها بدقة، وهي الخطوة الأولى في عملية مراقبة الجودة.

□ التوصيف Characterization:

- يتم تحديد مواصفات المادة الكيميائية الجديدة وفقاً لمجموعة محددة من الإجراءات ومن خلال التقانات التحليلية المختلفة الدقيقة المتاحة.
- يمكن استخدام التحليل العنصري Elemental Analysis لتحديد النسبة المئوية لعناصر المركب الجديد الرئيسية (الكربون، الهيدروجين، النيتروجين،...).
 - وكذلك التحليل الطيفي (IR، UV، NMR، MS) الذي يساعد في تحديد البنية الكيميائية.
 - وكذلك استخدام الاستشراب (GC، TLC، LC) لمعرفة نقاوة المادة الجديدة.
- يتم تحديد مواصفات المادة الجديدة وهذا يتضمن:
- تعيين الهوية Identity.
 - النقاوة Purity.
 - المقايسة Assay.

□ الاختبار البيولوجي Biological Testing:

- والاختبار ما قبل السريري Perclinical Testing
- حيث تختبر الآثار البيولوجية للمادة في حيوانات التجربة، أو الأعضاء، أو الأنسجة، أو الخلايا المعزولة، وتقسم إلى :
- اختبارات في الزجاج In Vitro
- تحدد فيها التأثيرات الفيزيولوجية والسمية على خلايا مزروعة أو أنسجة معزولة.
- اختبارات في الأحياء In Vivo
- تجرى فيها تجربة الدواء على نوعين على الأقل من حيوانات التجربة. ويمكن تقسيم هذه الاختبارات إلى ثلاثة أجزاء:

❖ الاختبار السمي Toxicological Testing:

اختبار موجه بشكل رئيس لمعرفة التغيرات الوظيفية والتشريحية خاصة في حالات الانسداد الحاد بالمادة. يستخدم بشكل رئيسي:

- اختبار Lethal Dose 50
 - القدرة المطفرة Mutagenicity
 - القدرة الماسخة Teratogenicity
 - القدرة المسرطنة Carcinogenicity
- فاختبار السمية يعتبر مقياس عن مدى الأذى الذي يمكن أن تسببه المادة الدوائية الجديدة للعضوية الحية.

❖ الاختبار الفارماكولوجي Pharmacological Testing:

الاختبار الفارماكولوجي يعد مقياساً لمدى النفع الذي تقدمه هذه المادة للإنسان. يجرى بقياس تأثيرات الدواء المتوقعة في أعضاء مختلفة من جسم الحيوان، كمراقبة ضربات القلب والتنفس والتعرق والتبول أو إجراء مسح دماغي. عند ملاحظة أي تأثير نوعي محدد يختبر بشكل أكثر دقة.

❖ الاختبار الكيميائي الحيوي Biochemical Testing:

يسمح هذا الاختبار بمعرفة حرائك الدواء Pharmacokinetics واستقلابه Metabolism أي ماذا يحدث للدواء في العضوية الحية؟ وكيف يتغير التركيب الكيميائي للمادة الدوائية في الجسم؟ وما المستقبلات التي تطرح في البول والبراز؟

□ التطوير الكيميائي Chemical Development:

- بعد إظهار المركب تأثيرات مرغوبة في العضوية، واجتياز اختبارات التقصي البيولوجي أي قدرته على تقديم شيء جديد مرغوب به من بين عشرات المركبات قيد الدراسة.
- يتطلب ذلك تحضير كميات أكبر من المادة تكفي لإجراء الاختبارات البيولوجية الشاملة، واختبارات تطوير المنتج، والاختبارات السريرية على الإنسان.
- انتقال تصنيع المادة الجديدة من مختبرات التخليق العضوي المدرسية إلى مختبرات التطوير الكيميائي المتخصصة.
- تصنيع المادة الجديدة بكميات أكبر من فئة الكيلوغرام باستخدام أدوات ومعدات وتقنيات أفضل، ولكن بشكل اقتصادي وأمين.
- يتم إنتاج ثلاث أو أربع وجبات من المادة الدوائية الجديدة، لكل منها رقم وجبة منفصل، ويجري اختباره بشكل منفصل.
- أنواع الاختبارات التي تدرج في هذا المجال:

- الهوية Identity: ويستخدم لتعيينها بشكل شائع طيف الأشعة تحت الحمراء IR، طيف الأشعة فوق البنفسجية UV، طيف الرنين النووي المغناطيسي NMR، طيف الكتلة MS.

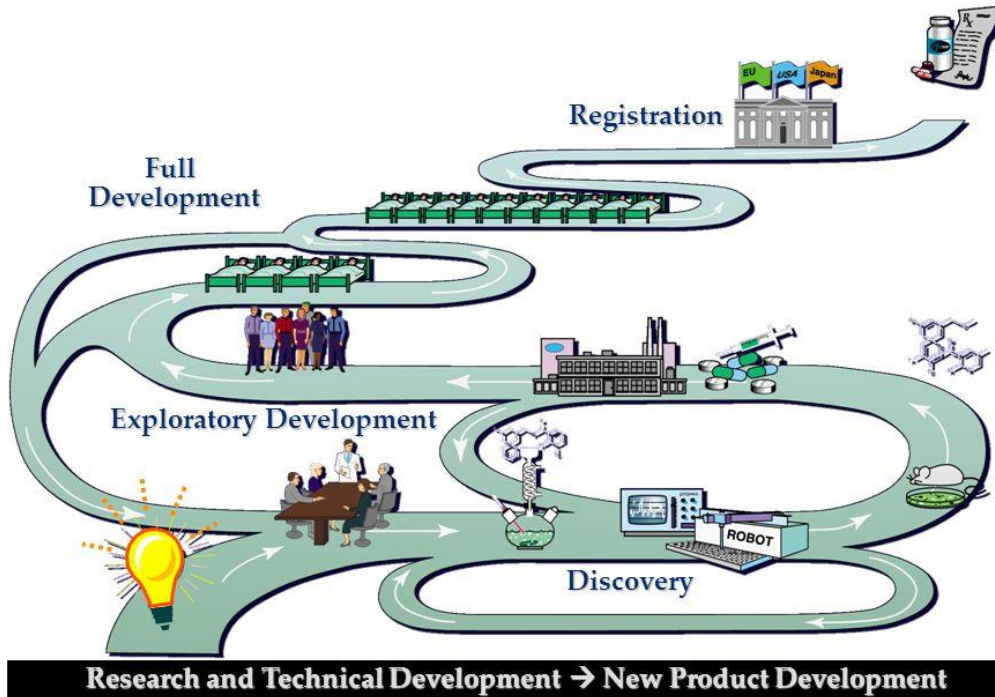
- التعيينات الكمية أو المقاييسات Quantitative Determinations or Assays وتجرى باستخدام الطرائق الحجمية Volumetric Methods أو الأدواتية

Instrumental Methods المتاحة، وهنا يغلب استخدام الطرائق الكروماتوغرافية المختلفة لما تقدمه من معلومات أيضاً على صعيد تعيين الهوية والنقاوة.

- **اختبارات الجودة Quality Tests:** مثل درجة الحموضة pH، والتدوير البصري Optical Rotation، والوزن النوعي Specific Gravity، واللزوجة Viscosity، ومنسب الانكسار Refractive Index...إلخ.
- **اختبارات النقاوة Purity Tests:** مثل الذوبانية Solubility، ونقطة الانصهار Melting Point، ونقطة الغليان Boiling Point، والفقد بالتجفيف Loos on، والشحوم Residue on Ignition (ROI)، ومجال التصلب أو الانجماد Congealing Range...إلخ.
- **الاختبارات الحدية Limit Tests:** مثل الاختبار الحدي لأجل السلفات، والكلوريد، والمعادن الثقيلة، والزرنيخ، والرصاص، والمواد الغريبة، والشوائب المعروفة...إلخ.
- **الصفات الفيزيائية Physical Properties:** مثل اللون، الطعم، والبنية التركيبية، والتبلور Crystallinity، والوصف الظاهري...إلخ.

- بدءاً من هذه النقطة يبدأ الباحثون بجمع المعلومات الخاصة بتطوير مواصفات المادة الدوائية الأولية شيئاً فشيئاً.
- ثم تنتقى إحدى الوجبات النقية لتكون معياراً مرجعياً، وقد تخضع هذه الوجبة لعملية تنقية إضافية لتشكل في النهاية ما يعرف بـ المعيار المرجعي Reference Standard، والذي سيصبح لاحقاً المادة التي ستقارن بها جميع الوجبات المحضرة لاحقاً.

The Drug Discovery and Development Process



□ تطوير المنتج Product Development:

❖ في هذه المرحلة تؤخذ المادة الفعالة الجاري تطويرها ليقوم فريق عمل صيدلاني بمزجها مع سواغات Excipients مختلفة ينتقيها بناء على دراسات مختلفة تشمل التنافرات والإمكانات التكنولوجية وأداء الشكل الصيدلاني المطلوب، كما تدخل الكلفة أيضاً في التقويم.

❖ تشكل عدة صيغ صيدلانية Formulae مناسبة للإنتاج.

❖ تبدأ هنا وظيفة مراقبة الجودة "QC" : Quality Control :

- يقوم فريق عمل مراقبة الجودة بتطوير طرائق مناسبة لتحليل واختبار المواد الفعالة وغير الفعالة المكونة للشكل الصيدلاني.
- كما يهيئ لاختبارات جودة الشكل الصيدلاني ما يلزم من استخدام لتقانات كيميائية وفيزيائية وفيزيوكيميائية وبيولوجية وأخرى مختلفة.
- تعامل الأشكال الصيدلانية قيد البحث كما تعامل المنتجات النهائية حيث تخضع لاختبارات مراقبة الجودة بشكل كامل.

❖ يقوم قسم تطوير المنتج بإصدار:

- الصيغة الأصلية للتصنيع Master Manufacturing Formula

- مواصفات المنتج Product Specifications

- طريقة تحليله Method of Analysis

كما يشير إلى طريقة تصنيعه ضمن مختبر البحث والتطوير R&D Laboratory.

□ تطوير العملية Process Development:

- ❖ ينسق قسم تطوير العملية عملية الإنتاج من المختبر إلى وحدة الصناعة الإرشادية.
- ❖ يجهز معدات الإنتاج اللازمة لحجم وجبات أكبر.
- ❖ يتحقق من جاهزية العمل.
- ❖ يقوم بإصدار تعليمات التصنيع بشكل خطي وواضح (تحرير عملية الإنتاج والمراقبة).

□ تطوير العبوة Package Development:

- ❖ يتم تصميم العبوة، اختيار جملة الوعاء/الغطاء (الحاوية/الغالقة) الملائمة للمنتج.
- ❖ تحرير مواصفات العبوة المناسبة وطرائق اختبارها.

- 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

These studies relate to four stages, called ADME for short: **ADME**

Absorption: how the drug enters the body and reaches the bloodstream

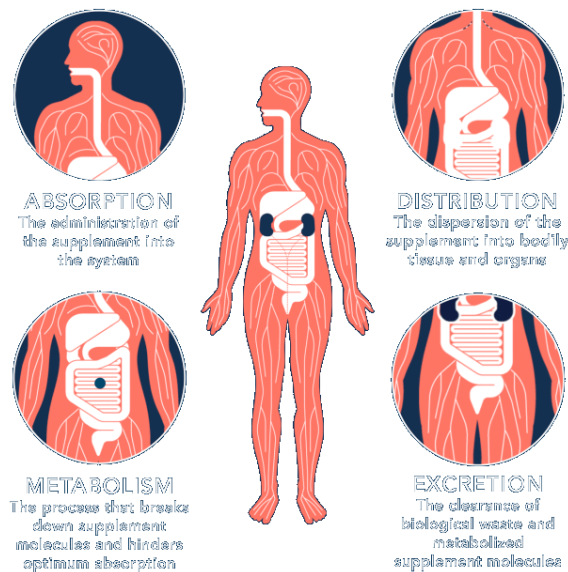
Distribution: how the drug travels through the body

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

Elimination: how the drug leaves the body

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.



□ الثبات Stability:

- ❖ إن محافظة الدواء على فعاليته وشكله الفيزيائي خلال التاريخ الموسوم لصلاحيته على الرف Labeled Shelf Life هو أمر أساس.
- ❖ دراسات الثبات تبدأ في مراحل مبكرة من التطوير، وتتابع حتى المراحل النهائية لتشمل:
 - فترة ما بعد تسجيل الدواء والترخيص الحكومي لتداول المنتج.
 - شروط التخزين والتسويق.
 - طور الاستخدام لدى المريض.
- ❖ تخضع المادة الدوائية الفعالة بشكل خاص والشكل الصيدلاني المقترح لاختبارات ثبات:

■ مسرعة Accelerated:

بشروط قاسية من الحرارة والرطوبة والضوء، تمكن من معرفة منتجات التخرب Degradation Products. على فريق العمل أن يطور طرائق تحليلية خاصة ذات مدلولات ثبات Stability Indicating Analytical Method تمكنه من كشف ومقايضة منتجات التخرب على الأمد البعيد.

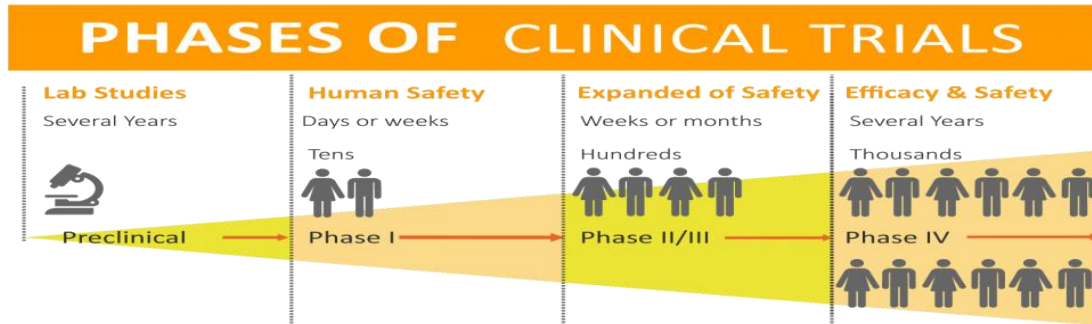
■ طويلة الأمد Long Term:

تشمل اختبارات الثبات التي تتابع لمدد طويلة تناسب والعمر المقترح على الرف، وتشمل الشروط المناسبة لتخزين الدواء ضمن حاويته من الحرارة والرطوبة.

- ❖ وباعتماد على هذه النتائج يمكن تحديد تاريخ انتهاء فعالية أو صلاحية الدواء Expiry Date.

□ التجارب السريرية Clinical Trials:

- ❖ بفرض أن الدراسات ما قبل السريرية وبشكل خاص اختبارات السمية Toxicological Tests أظهرت نتائج مقبولة، عندها تقوم الشركة المطورة بتقديم طلب إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء المسؤولة للسماح لها بإجراء الدراسات السريرية.
- ❖ يعتمد مدى هذه التجارب على طبيعة الدواء وطريقة تطبيقه، وغالباً ما تتم على عدة مراحل.
- ❖ يبدأ اختبار الشكل الصيدلاني المقترح أولاً على عدد قليل من المتطوعين الذكور الأصحاء Healthy Male Volunteers.
- ❖ يزداد عدد المتطوعين كلما ازدادت المأمونية Safety.



❖ يتنوع المتطوعون وفقاً لتنوع الاختبار، دراسات على الذكور والإناث، دراسة التأثيرات الفارماكولوجية والجانبية، التأثيرات على الحمل والإرضاع وعلى الشيوخ و...
❖ تمر هذه الدراسات بأربعة أطوار:

الطور الأول Phase I:

يدرس فيه السمية والمأمونية، وفترته غالباً بحدود الشهر، ويتراوح عدد المتطوعين الذكور الأصحاء تقريباً بين (50-80) متطوعاً.

- **Description:**
 - Establishes safety and toxicity in humans
 - Short term (up to 1 month)
 - Few healthy volunteers not taking other medicines (20 – 80)
- **Evaluates:**
 - Pharmacodynamics (physiologic effects)
 - Pharmacokinetics
 - Bioavailability
 - Bioequivalence
 - Dose proportionality
 - Metabolism

الطور الثاني Phase II:

يتراوح فيه عدد المتطوعين بين (100-300) متطوع مع البدء باستخدام حالات من المتطوعين المرضى.

- **Evaluates:**
 - Safety in patients
 - Efficacy/pharmacologic effects
 - Pharmacokinetics (single and multi dose optional)
 - Bioavailability
 - Drug-disease interactions
 - Drug-drug interactions
 - Efficacy at different doses
- Information collected in Phase II studies will determine whether the drug proceeds to Phase III*

الطور الثالث Phase III:

فترته طويلة جداً تصل عادة إلى سنوات، يبدأ فيها البحث عن الجرعات والفعالية والتداخلات الدوائية.. الخ، وقد يصل عدد المتطوعين إلى (5000) متطوع. يمكن بعد انتهاء تجارب الطور الثالث البدء بإجراءات تسجيل الدواء .

وهكذا مع مرور الوقت يصبح الدواء في مرحلته الثالثة من الاختبارات السريرية وسيكون قد مر ما يقارب 2-5 سنوات يكون معها قد تكونت بيانات واسعة عنه، وسوف تكون صياغته النهائية التجارية متاحة.

- **Evaluates**

- Efficacy and safety evaluation in population subgroups
- Dosing intervals
- Drug-drug interactions
- Drug-disease interactions
- Risk/benefit information

- The information from Phase III forms the basis for most of the drug's initial **labeling**, which will guide physicians on how to use the drug

Phase 3

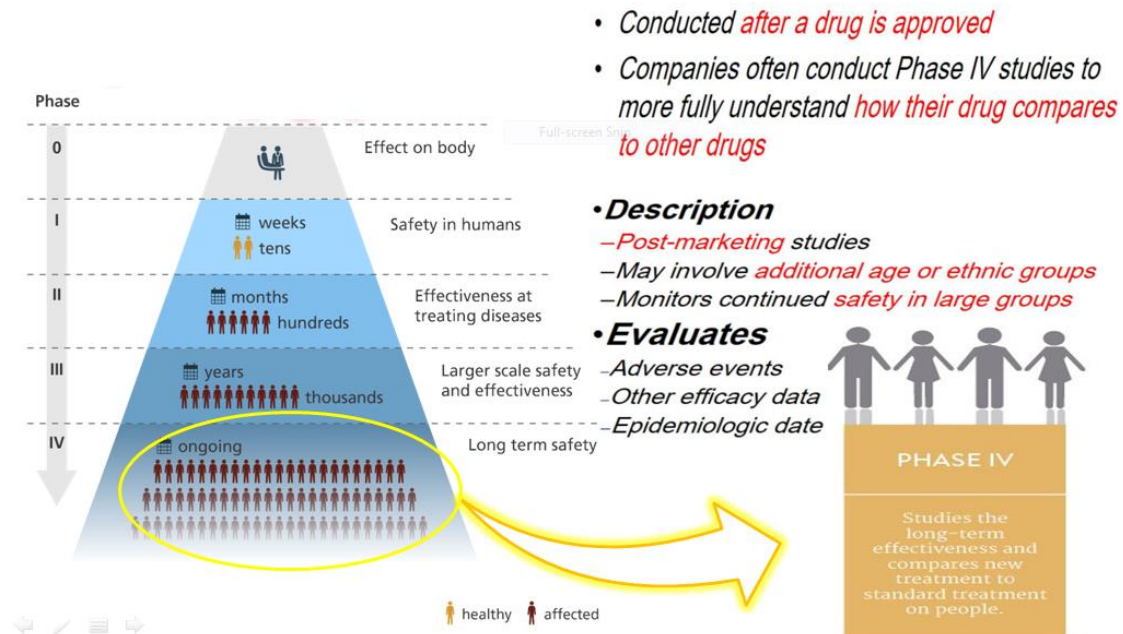
- Confirms new treatment efficacy
- Participants range from 100-2500
- Provide basis for Government approval
- Trials last from months to years

الطور الرابع :Phase IV

Phase 4

- Aims to monitor long-term safety
- Side effects are better defined
- Cost versus benefit analysed

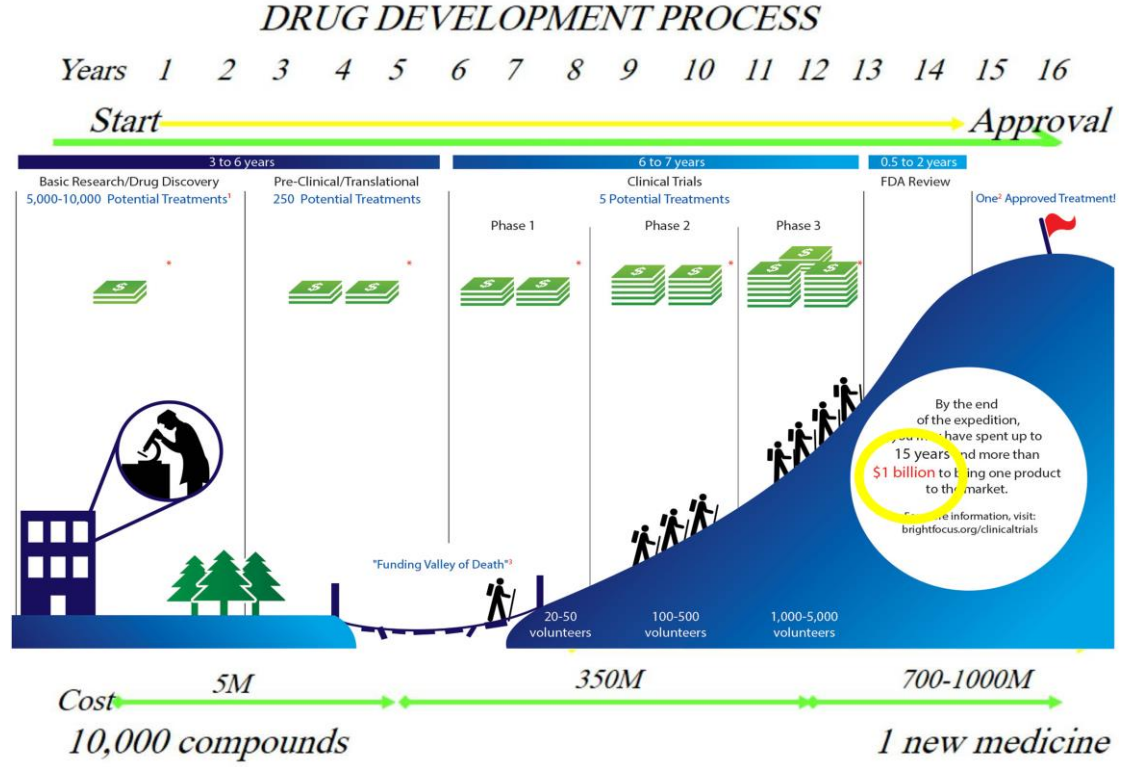
تدرس فيه بعض الأمور النهائية والمتممة، وهي الفترة التي تلي الموافقة الحكومية على طرح المستحضر في السوق، وتشمل فئات متنوعة وأعداداً كبيرة من المتطوعين.



❖ ثم يتم تقويم تأثيرات الدواء المختلفة (الفارماكولوجية والجانبية) إحصائياً باستخدام برامج حاسوبية متطورة.

❖ تقوم الشركة المطورة للدواء بإعلام سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية بشكل دائم وفوري عن جميع تقاريرها التي نشرتها أم لم تنشرها المتعلقة بالدواء الجديد.

- ❖ لهذه السلطات الحق أن تتأكد بنفسها أو بالتعاون مع مراكز بحوث مختلفة من صحة المعلومات المقدمة، وخاصة فيما يتعلق بالتجارب السريرية.



- ❖ عملية تطوير دواء جديد عملية صعبة للغاية ومكلفة جداً، لذلك عادة ما تتعاون عدة جهات ومراكز بحث علمية مستأجرة من الشركة المطورة للدواء، الأمر الذي قد يصل إلى حدود اتفاقات إقليمية أو دولية بين مختبرات البحوث العالمية لإنجاز جميع هذه الاختبارات.

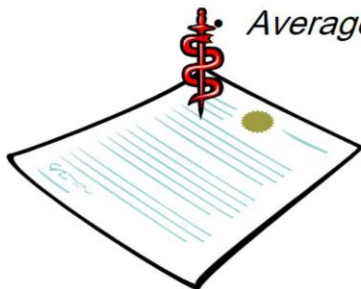
- ❖ كما تجرى في كثير من الأحيان اختبارات مقارنة بين مركز وآخر تأكيداً للنتائج باستخدام تقانات بحثية متعددة وما يصاحبها من ارتفاع في عدد المتطوعين، الأمر الذي يزيد الثقة في صحة النتائج، ويقلل كثيراً من الفترة الزمنية للاختبارات، كما تتولد ثقة عالية بهذا الدواء لدى جمهور الأطباء.

□ تسجيل الدواء والترخيص الحكومي لاستخدامه **Drug Approval**:

New Drug Application (NDA)

- Contains all scientific information company collected
- Typically runs 100,000 pages or more in length

Average NA review time :30 months



NA = National Authority

NA can **stop the study** from proceeding or **stop a trial** that has started for many reasons (safety, disclosing accurately the risks of the study..)

❖ تقدم الشركة المطورة إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية المسؤولية عن قطاع تسجيل الأدوية ملفاً كاملاً عن المستحضر الصيدلاني يشمل معلومات وافية عن:

- الصيغة الصيدلانية
- طرائق التصنيع
- المواصفات
- طرائق الاختبار
- المعدات والإجراءات المختلفة الواجب اتباعها عند التصنيع
- معلومات عن فريق العمل
- معلومات عن الاختبارات السمية والفارماكولوجية على حيوانات التجربة
- معلومات عن الاختبارات السريرية على الإنسان
- النتائج الإحصائية
- معلومات عن اختبارات الثبات
- معلومات عن التوافر الحيوي للأشكال الصيدلانية المراد تصنيعها
- معلومات عن اختبار مواد التعبئة والتغليف ونموذج عنها
- نموذج عن اللصاقات والنشرة الداخلية والعبوة الكرتونية

❖ تقدم الشركة المطورة إلى سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية المسؤولية عن قطاع تسجيل الأدوية ملفاً كاملاً عن المستحضر الصيدلاني يشمل معلومات وافية.

❖ ثم يحال الملف إلى لجان اختصاصية لدراسته.

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

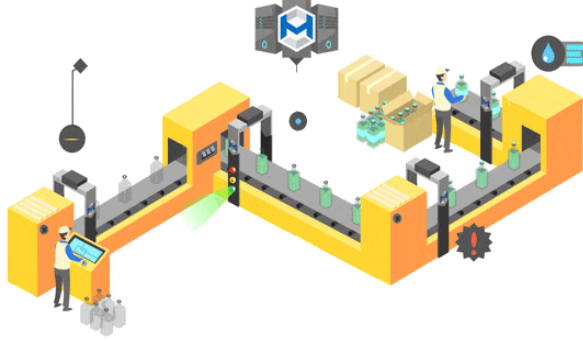


EMEA
means
European Agency for the
Evaluation of Medicinal
Products
by allacronyms.com



❑ التصنيع Manufacture:

- ❖ عملية الإنتاج الأولى لمستحضر هي تنويع لعمل سنوات طويلة من التطوير.
- ❖ تراقب سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية الوجبات الأولى عادة ثم تعتمد فيما بعد نظام مراقبة العينة العشوائية.



- ❖ على الشركة المصنعة الالتزام التام بكل ما تقدمه لسلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية من معلومات، وإن أي إجراء جديد تتخذه الشركة على مستحضرها الذي سجلته لا بد أن تطلب له ترخيصاً إضافياً من قبل سلطات تنظيم شؤون الدواء الوطنية، وأي تعديل غير مرخص يعد بمنزلة انتهاك للقوانين والأنظمة، وهذا ما يستدعي سحب هذا الدواء من التداول.
- ❖ الصناعة الدوائية هي:

- إما مبتكرة مخترعة: الشركة هي التي تطور المادة الفعالة والأشكال الصيدلانية
- أو مقلدة: تشتري شركة ما براءة الاختراع أو التصنيع من الشركة المطورة (قبل انقضاء فترة حماية المادة الفعالة والمستحضرات) ثم تنتج الشركة المشتري لبراءة التصنيع أصناف الشركة المطورة، فهي مقلدة في طرائق التصنيع والمراقبة. وقد تنتظر شركة ما انتهاء فترة حماية حق الاختراع Patent Right لتصبح بعدها المادة الفعالة مشاعاً للبيع أو الشراء، فتشتريها الشركة وتصنع منها أشكالاً صيدلانية مختلفة، أو تطور لنفسها أشكالاً صيدلانية مختلفة بسيطة أو معقدة، وتصمم لها طرائق تصنيع ومراقبة خاصة بها وهذه هي الأدوية الجينية Genirecs.

الصناعة الدوائية في أغلب دول العالم النامية هي من النموذج الثاني أي أنها مقلدة، لضعف الإمكانيات التي يتطلبها تطوير دواء جديد.



Thank you