مراحل التصنيع

ص. تاج رزوق

البحث والتطوير

البحث الأساسي Basic Research

- عادةً ما ترتبط الخطوة الأولى في عملية تطوير المنتجات الصيدلانية المبتكرة بفهم المرض وآلية التحكم به أو القضاء عليه. غالبًا ما يتم ذلك من خلال الاكتشافات المتعددة في مجال علم التشريح وعلم وظائف الأعضاء والكيمياء الحيوية وعلم الأمراض.
- تتوقف عملية البحث والتطوير الخاصة بالعقار الجديد بشكل منتظم عن طريق اكتشاف نوع أو نوع فرعي جديد من المستقبلات، أو إنزيم جديد أو مسار استقلابي جديد يشارك في التسبب في مرض معين.

- تفتح المنشورات في المجلات العلمية المجال لاكتشاف عقاقير جديدة من خلال تشكيل أهداف علاجية جديدة.
- مثال على هذا الهدف يمكن أن يكون اكتشاف مستقبلات الأحماض الدهنية كهدف محتمل للأدوية المضادة لمرض السكري، ومستقبلات CB2 كهدف محتمل للمنتجات المستخدمة في أمراض الكبد أو بروتينات موت الخلايا المبرمج ومستقبلات الأدوية الكيميائية كأهداف للعلاجات المضادة للسرطان. يتم تصنيف هذه الأنشطة هنا على أنها بحث أساسي.

تطوير دواء جديد
عملية الحصول على موافقة دواء جديد

- منظمة الغذاء والدواء FDA هي هيئة تنظيمية حكومية للصناعة تقوم بما يلي:

1. فرض متطلبات على فحص المنتج، وسلامته ، وفعاليته، وتسويق المنتجات الصيدلانية
2. مراقبة معايير التصنيع والعنونة المناسبة
3. مسؤولة أيضًا عن الأغذية والأجهزة الطبية ومستحضرات التجميل

- لا تعني موافقة منظمة الغذاء والدواء أن المنتج غير ضار

مفتاح القرارات الرئيسية لمدققي منظمة الغذاء والدواء:

- ما إذا كان الدواء آمنًا وفعالًا في استخدامه المقترح، وما إذا كانت فوائد الدواء تفوق المخاطر.
- ما إذا كانت العنونة المقترحة للدواء (نشرة الدواء) مناسبة وما يجب أن تحتوي عليه.
- ما إذا كانت الأساليب المستخدمة في تصنيع الدواء والضوابط المستخدمة للحفاظ على جودة الدواء كافية للحفاظ على هوية الدواء وقوته وجودته ونقاوته.

عملية الموافقة على الدواء:

- يحتاج الدواء وسطيا" من 10 - 15 سنة و 800 مليون دولار - 1 مليار دولار لرعاية عقار من الاكتشاف الأولي إلى السوق
- العملية:

1. البحوث الأكاديمية والمخبرية
2. إجراء الاختبار على الحيوانات
3. المرحلة 1: إعطاء الدواء لعدد قليل من الأشخاص الأصحاء لاختبار سلامته
4. المرحلة 2: إعطاء الدواء إلى 100 شخص أو أكثر مصابين بالمرض الذي كان من المفترض علاجه
5. المرحلة 3: إجراء اختبار صارم على مجموعات أكبر من المرضى
6. مراجعة إدارة الغذاء والدواء - الموافقة / الرفض

الفحوص قبل السريرية

- بداية عملية الموافقة على الدواء
- لمعرفة التأثيرات المحتملة على البشر، يتم إجراء الاختبارات على:
  - الأنسجة المعزولة
  - مزارع الخلايا
  - الحيوانات
- تقرر الشركة ما إذا كانت ستدخل الدواء في عملية الاختبار البشرية، بناءً على قابلية المنتج للتسويق والوضع المالي
- في المتوسط، مركب واحد فقط من بين الألف سيصل بالفعل إلى الاختبار البشري.

- تبدأ عملية الموافقة على الدواء في المختبر بعد اكتشاف مركب واعد، يتم إجراء دراسات باستخدام المركب في مزارع الخلايا والأنسجة المعزولة وحيوانات المختبر. يعطي هذا الباحثين فكرة جيدة عما يمكن توقعه في التجارب البشرية.
- بافتراض أن البيانات واعدة ، تتخذ الشركة قرارًا بشأن ما إذا كانت ستبدأ عملية طويلة ومكلفة لإيصال المركب إلى السوق.

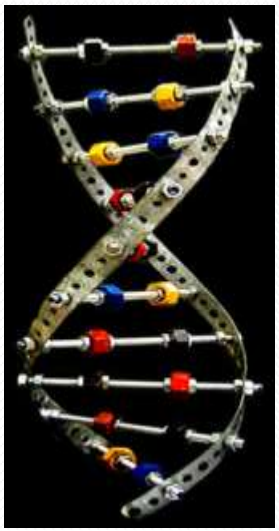
- نظرًا لأن معظم شركات الأدوية لديها عدة مرشحين، يجب على الشركة أن تأخذ في الاعتبار:
  - حجم السكان المحتملين من المرضى،
  - إذا كان سوق هذا الدواء جاهز بالفعل،
  - الوضع المالي للشركة،
- كل ما سبق سيؤثر في القرار لبدء التجارب السريرية.

دواء جديد للاكتشاف
Investigational New Drug (IND)

- قبل بدء الاختبار على البشر، يجب على الشركة تقديم طلب عقار جديد للاكتشاف (IND)
- نظرًا لأن معظم الشركات تتقدم بطلب للحصول على براءات الاختراع وتحصل عليها للاستخدام التجاري للمركب الذي تطوره خلال التجارب قبل السريرية، فإن ساعة براءة الاختراع تبدأ عادةً في العمل في مسار ما قبل السريرية.
- عادةً ما يكون للتطبيق الناجح فرصة بنسبة 20٪ في وصول المنتج إلى السوق ، الأمر الذي سيستغرق حوالي 5-9 سنوات.

- الهدف هو توفير بيانات ما قبل السريرية ذات جودة كافية لتبرير اختبار الدواء على البشر
- لدى FDA ثلاثون يومًا لمراجعة طلب عقار جديد للاكتشاف (IND)
- يجب تقديمه سنويًا حتى الانتهاء من الاختبارات السريرية
- في هذا الوقت يتم طلب براءات الاختراع عادة ؛ تستمر براءات الاختراع بشكل عام لمدة 20 عامًا
- حوالي 85٪ من طلبات IND ينتقلون لبدء التجارب السريرية
- إذا نجحوا، فإن الفرصة هي 20٪ لوصول المنتج إلى السوق

الطور الأول (phase 1)



- المدة: من 1 إلى 3 سنوات
- حجم العينة: أقل من 100 مريض
- إجراء الاختبار: على متطوعين أصحاء
- في حالة اجتياز هذه المرحلة ، ستكون فرص وصول المنتج إلى السوق 30٪
- يبدأ في تحليل وتطوير ملف سلامة الدواء
- كيفية امتصاص الدواء واستقلابه وإفرازه
- يتم أيضًا قياس مدة تأثير الدواء.

الطور الثاني (phase 2)

- المدة: سنتان
- حجم العينة: 100 - 300 مريض
- اختبار على المتطوعين الذين يعانون من مرض
- عند اجتياز هذه المرحلة، ستكون فرص وصول المنتج إلى السوق 60٪
- لتقييم سلامة الدواء وتقييم الآثار الجانبية
- يحدد الجرعة المثلى للدواء
- يتكون من تجارب صغيرة مضبوطة بشكل جيد لتقييم سلامة الدواء وتقييم الآثار الجانبية

الطور الثالث (phase 3)

- المدة: 3- 4 سنوات
- حجم العينة: > 1000 مريض
- اختبار على المتطوعين الذين يعانون من المرض
- في حالة اجتياز هذه المرحلة ، ستكون فرص وصول المنتج إلى السوق 70٪
- يتم التحقق من فعالية الدواء في الاستخدام المقصود
- تقييم الآثار طويلة المدى
- يستمر في بناء ملف أمان الدواء وتسجيل الآثار الجانبية المحتملة وردود الفعل السلبية الناتجة عن الاستخدام طويل الأمد

تعبئة موافقة دواء جديد NDA

- بناءً على النتائج المرغوبة من المرحلة الثالثة، سيتم تقديم طلب موافقة دواء جديد New Drug Approval (NDA)
- يحتوي الطلب على بيانات (يمكن أن تصل 100000 صفحة) تدعم فعالية الدواء وسلامته
- يكون للدواء فرصة أفضل من 70٪ للموافقة عليه.
- يمكن أن تستغرق الموافقة من شهرين إلى عدة سنوات، ولكن في المتوسط تستغرق حوالي 18 إلى 24 شهرًا
- تخضع الأدوية لمراجعة مستمرة، مع التأكد من عدم ظهور آثار جانبية ضارة من الدواء.
- بعد موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA، يمكن تسويق الدواء وتوزيعه

براءة الاختراع

- يمكن إعطاء براءة اختراع ل:
  - منتج product
  - طريقة method
  - استعمال use

أمثلة:

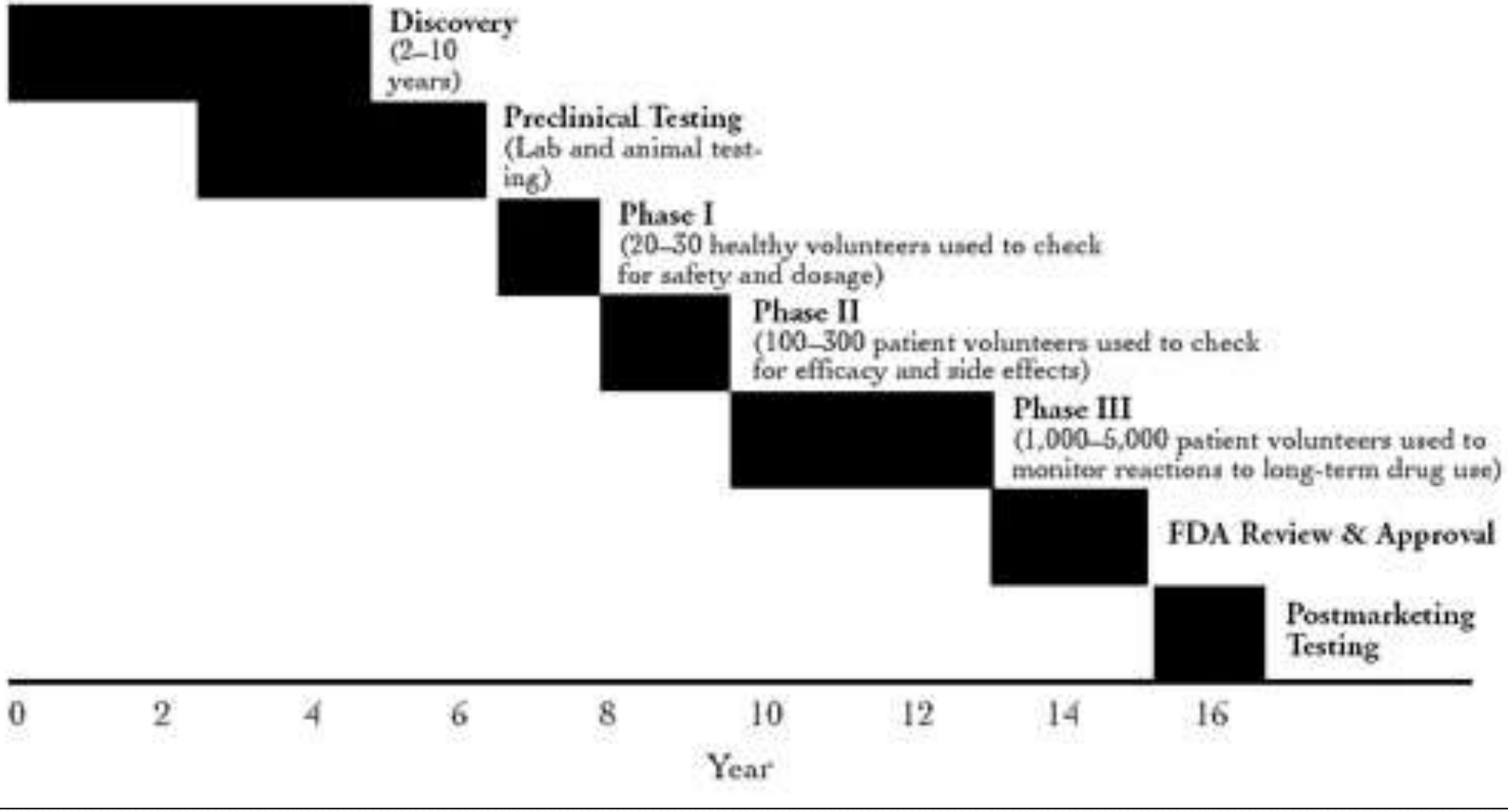
- تسلسل الحمض النووي DNA والحمض النووي الريبي RNA
- البروتينات والإنزيمات والصادات الحيوية
- الأضداد، المستضدات

- نظرًا لأن معظم الشركات تتقدم بطلب للحصول على براءة اختراع أثناء التجارب قبل السريرية، فعادة ما تكون براءة الاختراع جيدة فقط لمدة 10 سنوات أخرى أو نحو ذلك بعد أن تحصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء

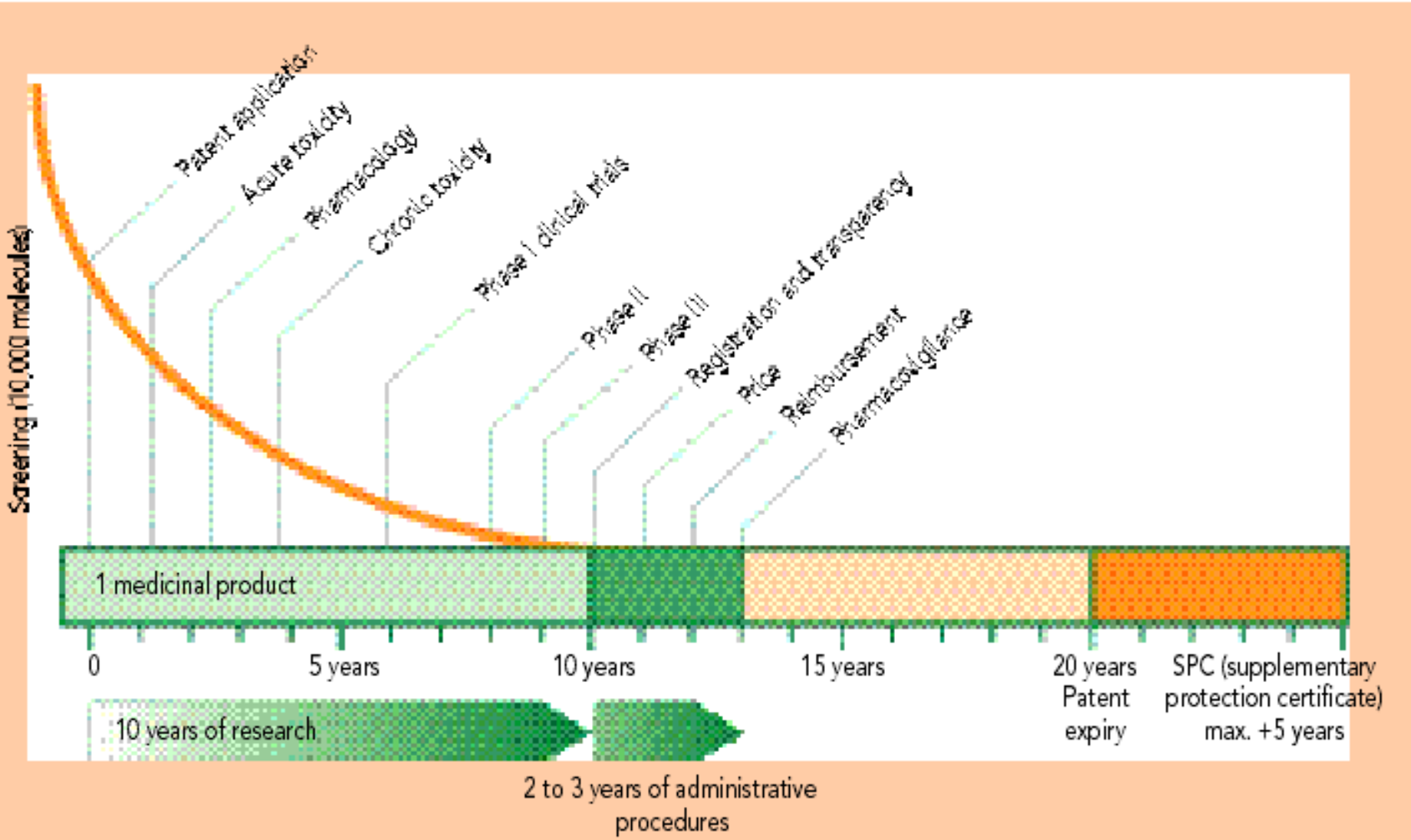
- يكلف الدواء من أجل عبوره خلال جميع مراحل عملية التجارب السريرية حوالي:
  - 800 مليون دولار - 1 مليار دولار
  - 10-15 سنة

- العوامل الرئيسية التي تحدد جودة خط الشركة:
  - واحد أو أكثر من المنتجات الناجحة في السوق
  - مجموعة كبيرة من الأدوية المرشحة وبعضها في مرحلة متأخرة
  - ما يكفي من المال لتمويل تطوير الأدوية المرشحة الجديدة

عملية اكتشاف الدواء

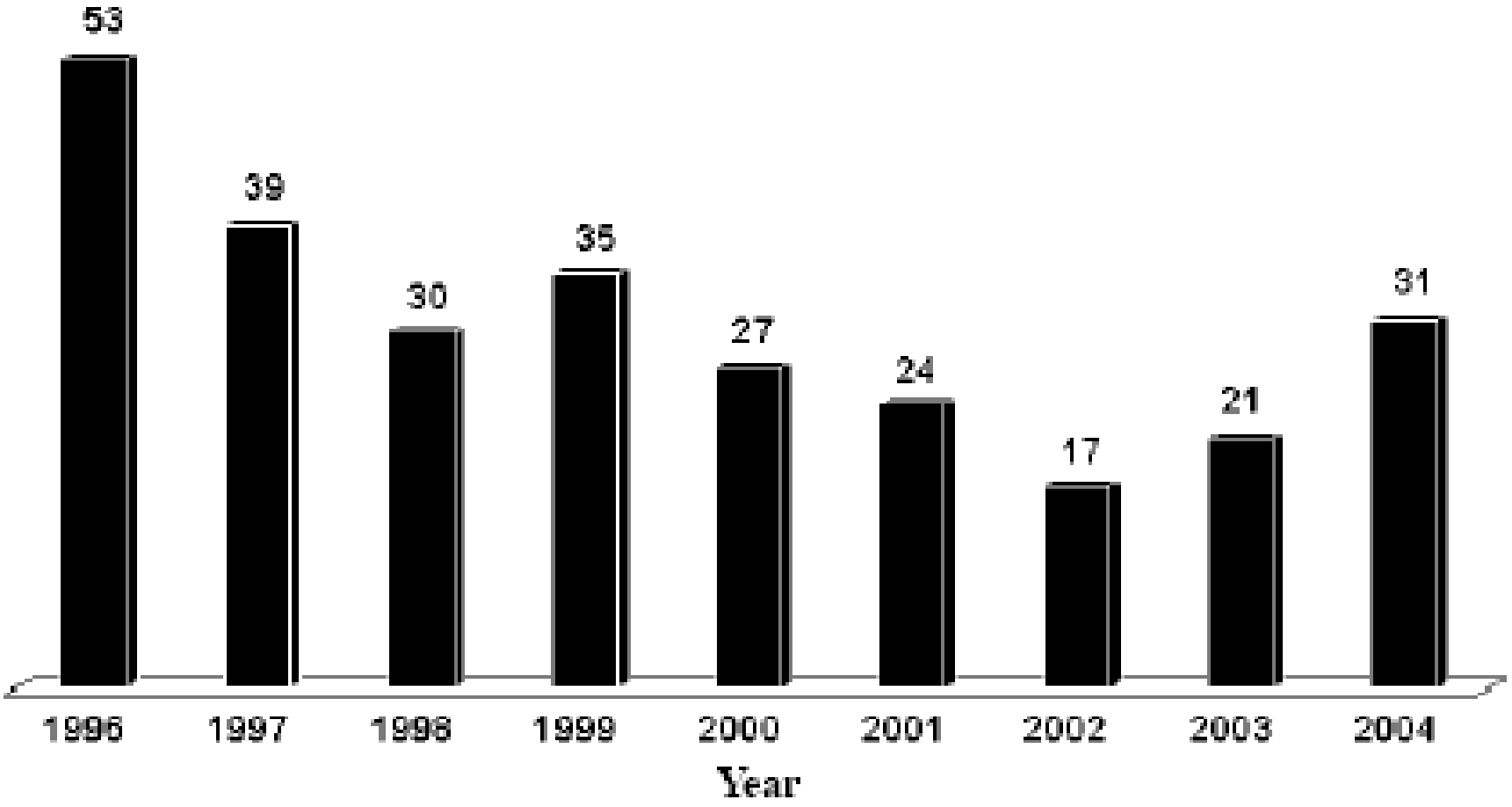


Phases of the Research and Development (R&D) Process



Source: AGIM, Recherche et Vie

New Drugs Approved



مشاكل تواجهها الصناعة الصيدلانية

1- صلاحية براءة الاختراع

- 2006: انتهاء صلاحية براءات الاختراع على مبيعات الأدوية الموصوفة بـ 17 مليار دولار

- توقع خسارة قدرها 25 مليار دولار في المبيعات على مدى السنوات الثلاث المقبلة للأدوية "الرائجة"

- من المتوقع خسارة 40 مليار دولار في المجموع

2- حماية براءة الاختراع

قد يكون للأدوية عدة براءات اختراع مثل:

- طريقة إيصال الدواء المحددة
- منتج / جزيء معين
- طريقة تصنيع محددة
- دلالة طبية محددة
  - كيف تتفاعل الجزيئات
- تركيبة محددة
  - جرعة ثابتة / مزيج من عدة جزيئات

3- رد الفعل العنيف تجاه الدواء

- الناس الذين يحتاجون إلى رعاية طبية يرفضون بشكل متزايد الأدوية المصنعة
- التوجه نحو طرق علاج طبيعية لتجنب الآثار الجانبية غير السارة
- العلاج الطبيعي ينمو ويصبح عملاً تجاريًا كبيرًا
- يتم استخدام الطعام كبديل للأدوية

4- بدائل الدواء

- يتم ربط الشوكولاتة الداكنة على أنها الشيء الجديد التالي لمكافحة ضغط الدم ومنع مشاكل القلب - هل يمكن أن تحل محل الأسبرين؟
- يستخدم العديد من المسنين المصابين بالتهاب المفاصل الخفيف الكرز والتوت بدلاً من أدوية المفاصل
- يتم استخدام زيت الزيتون وزيت السمك وبذور الكتان لعلاج ارتفاع نسبة الكوليسترول في الدم
- تستخدم طرق "التطهير" التي تتضمن خل التفاح وزيت الزيتون لتمرير حصوات المرارة
- وبالتالي يتم الاستغناء عن الجراحة والأدوية اللاحقة اللازمة

5- مشاكل النظرة لشركات الأدوية

- تعتمد شركات الأدوية على الأمراض لتحقيق النجاح
- هذا يمكن أن يخلق مشكلة في صورة هذه الشركات، مما يجعل المرضى أقل ثقة بكثير بها.
- تتهم شركات الأدوية بحجب معلومات قيمة وقائية وبديلة محتملة عن المرضى

6- مشكلة السعر

- الرابطة الأمريكية للمتقاعدين المخالفين لزيادة الأسعار:
- ارتفعت أسعار الأدوية ذات العلامات التجارية بنسبة 7.1٪ في عام 2004
  - كان التضخم 2.7٪ فقط
- من 1999-2004 ، ارتفعت أسعار الأدوية بنسبة 35.1٪ في المتوسط ؛ كان التضخم 13.5٪ فقط
- ارتفعت أسعار الأدوية الجنيسة Generic بنسبة 0.5٪ فقط في عام 2004
  - هذا يؤدي إلى المزيد من المنافسة

7- موضوع السلامة

- يقلق الناس من الآثار الجانبية للأدوية
- مثال: قد يتسبب عقار أكوبريل، وهو دواء لضغط الدم، في الإصابة بأمراض الكلى و/ أو الفشل
- يشعر المرضى بالقلق من الآثار الجانبية التي قد تكون أسوأ من المشكلة الأصلية التي يتم علاجها

- هناك مخاوف من أن الأشخاص المهاجرين (الذين يتحدثون لغات مختلفة) أو الأميين الذين لا يمكنهم قراءة التعليمات بشكل صحيح.
- يمكن أن يؤدي تناول الأدوية بشكل غير صحيح إلى عدم فعالية الدواء أو ما هو أسوأ: جرعة زائدة
- يمكن تكبير الآثار الجانبية
- قد يؤدي للموت الفوري
- يمكن الوقاية من العديد من تأثيرات الأدوية غير المرغوب فيها

8– نمو الأدوية الجنيسة generic drugs

- نمت الوصفات الطبية العامة من 33٪ في عام 1990 إلى 54٪ في عام 2004
- من المتوقع أن تنمو المبيعات العامة العالمية من 29 مليار دولار في عام 2003 إلى 49 مليار دولار في عام 2007
- سعر الدواء الذي يحمل اسم العلامة التجارية: 84.21 دولارًا
- سعر الدواء العام: 30.56 دولارًا
- يحتفظ المصنعون العامون بـ 5 دولارات أخرى في الأرباح

The END