

# فصلی از یک کتاب

انتخاب: ف. ر-راوی

فارماسیوتیکس در عرصه عمل» باشد.

بر این کتاب خواندنی استاد ارجمند جناب آقای دکتر مرتضی رفیعی تهرانی، از صاحب‌نظران برجسته و ممتاز این وادی مقدمه‌ای نگاشته، مطالعه کتاب را به «کلیه داروسازان و دانشجویان داروسازی» توصیه نموده‌اند. فصل‌های چهارگانه کتاب داروسازی صنعتی (جلد دوم) به شرح زیر می‌باشد:

- ۱- داروسازان در صنعت
- ۲- پلیمرهای دارویی
- ۳- پدیده سطح مشترک و کاربرد سورفتکتان‌ها در داروسازی

۴- رئولوژی مایعات و جامدات کتاب خواندنی است. برای ترغیب خوانندگان محترم رازی به خواندن کتاب بخشی از فصل اول آن را حضور تان تقدیم می‌کنیم تا مشتی باشد نمونه خروار «رازی»

## مقدمه

صنعت داروسازی کشور (که سابقاً<sup>۱</sup> طولانی نیز دارد) با توجه به سیاست‌های کلان داروسازی کشور دارد از پیله قدمی خود خارج می‌شود و خود را برای حضور در عرصه‌های فرامرزی و نیز مصاف با حرفه‌اندان قدر خارجی آمده می‌کند. برای گوی زدن در این میدان تزریق خونی تازه به پیکر صنعت اعم از نیروی انسانی، ماشین‌آلات و بهره‌گیری از فناوری‌های نوین برای ارایه داروهای جدید ضرورتی انکارناپذیر است.

در چنین شرایطی محقق جوان دست به تأليف «کتاب داروسازی صنعتی» زده است. دکتر امیر مهدی زاده که در سال ۱۳۷۴ جلد نخست این کتاب را تالیف کرده بود با تلاش بسیار در سال ۱۳۸۱ جلد دوم آن را به دست مشتاقان رسانید تا «پاسخگوی سوالات دانشجویان داروسازی در مورد کاربرد دروس

نسخه‌ای و شرکت‌های سازنده داروهای بدون نیاز به نسخه می‌باشد. در شرکت‌های دسته اول تحقیقات سنتیک و بیولوژیک رکن اساسی شرکت را پایه‌گذاری می‌کند. این در حالی است که در شرکت‌های سازنده داروهای بدون نسخه سطح تحقیقات پایین‌تر بوده و عمدتاً به توسعه و فرمولاسیون برخی از مواد دارویی پرداخته می‌شود.

نکته دیگری که لازم به ذکر است وجود انواع و تعدد مسؤولیت‌ها و مشاغل داروسازان در صنعت داروسازی ایالات متحده می‌باشد. به طور مثال می‌توان به «داروسازان موارد بالینی» یا «داروسازان بهبود مراحل ساخت» یا پژوهشگران بالینی اشاره نمود. بهر حال با توجه به اینکه در شرکت‌های داروسازی ایران سنتز و آزمایش‌های بیولوژیک، فارماکولوژیک و بالینی انجام نمی‌گیرد لذا چنین مشاغل و سمت‌هایی برای داروسازان صنعتی ایرانی ممکن است نامأتوس باشد.

اما، چرا داروسازان برای خدمت در صنعت داروسازی کاملًا واجد شرایط می‌باشند؟ چرا داروسازان برای اداره قسمت‌های مختلف موجود در شرکت‌های داروسازی انتخاب می‌شوند؟

و چرا داروسازان می‌توانند در صنایع دارویی، بهداشتی، و آرایشی مفید واقع شوند؟ برای جواب به این سؤال‌های اساسی و مهم، ابتدا لازم است که به‌طور مختصر مراحل تولید و عرضه یک داروی جدید از ابتداء تحویل آن به بیمار شرح داده شود. ابتدا در بخش‌های تحقیقات و توسعه دارویی<sup>۱</sup>، داروسازان یا شیمیست‌های شاغل در بخش سنتز مواد دارویی



## داروسازان در صنعت

### مقدمه

در این فصل سعی می‌شود تا نقش و اهمیت داروسازان شاغل در صنعت به‌طور اجمالی بیان شود همچنین فرصت‌های شغلی که در این صنعت برای این متخصصین وجود دارد توصیف و در کنار این مطالب شرح وظایف و مسؤولیت‌های مختلف یک شرکت داروسازی آورده می‌شود. اما شاید شایسته باشد قبل از پرداختن به بحث اصلی به نکاتی در خصوص صنعت داروسازی در ایالات متحده اشاره کرد تا خواننده ایرانی دچار اغتشاش فکری نگردد. در این کشور کارخانه‌های داروسازی به‌طور عمده به دو دسته تقسیم می‌شوند که شامل شرکت‌های سازنده داروهای

دارو در سیستم‌های بیولوژیک، پایداری آن در خلال مدت نگهداری، و قبول آن از سوی بیماران تضمین گردد. لازم به یادآوری است که برای ورود یک دارو به بازار علاوه بر تأییدیه‌های بسیار سخت دوایر دولتی ذیربطر جلسه‌ای با حضور داروسازان اداره تحقیقات و توسعه، داروسازان اداره تولید، پزشکان و دندانپزشکان و داروسازان اداره امور پزشکی، و احیاناً نماینده‌های از مدیریت تشکیل می‌شود تا تصمیمات نهایی در خصوص شکل یا اشكال دارویی، تاریخ انقضاء، و طریقه بسته‌بندی داروی جدید گرفته شود. سپس در اداره امور تولید فرآورده دارویی به تولید انبوه رسیده و در بخش بسته‌بندی به‌طور مناسب بسته‌بندی می‌شود. در پایان داروی جدید توسط نماینده‌های علمی (واحد فروش) به اطباء، دندانپزشکان، و داروسازان داروخانه‌ای و بیمارستانی معرفی می‌شود.

همانطور که ملاحظه شد از ابتداء تحویل دارو به بیمار رشته‌ها و تخصص‌های علمی مختلفی مورد نیاز است و به‌واقع داروساز تنها شخصی است که به‌برکت دوره تحصیلی خود بهره‌های از علوم مختلف مانند شیمی، فارماکولوژی و سم‌شناسی و علوم پایه دیگر، مثل بیوشیمی، میکروب‌شناسی، و انگل‌شناسی، داروسازی پایه و فیزیکال فارماسی، بیماریها و آناتومی، آمار زیستی و... کسب کرده است بنابراین زمینه علمی داروساز چند رشته‌ای<sup>۵</sup> است از این جهت او می‌تواند به‌طور کامل نیازهای علمی و تکنیکی صنعت داروسازی را مرتفع نماید.

از جهت دیگر، به‌حال صنعت داروسازی

با مدل قرار دادن ساختمان شیمیایی داروهای موجود اقدام به سنتز مواد دارویی جدید می‌کنند. در صورت موفقیت، داروی جدید روانه بخش دیگری از این اداره بنام بخش آزمایش‌های بیولوژیکی می‌شود. در این بخش داروهای جدید به‌طور گسترده و دقیق روی حیوانات آزمایشگاهی مورد بررسی قرار می‌گیرند تا سلامت و ایمنی آنها و همچنین اثرات فارماکولوژیک عمده و اصلی آن‌ها روشن شود. سپس در بخش توسعه دارویی<sup>۲</sup> (بخش فرمولاسیون) داروسازان فرمولاتور مطالعات جامعی در خصوص آزمایش‌های پیش فرمولاسیون داروی جدید به عمل می‌آورند. آزمایش‌های پیش فرمولاسیون شامل توصیف خواص ظاهری (خواص اورگانولپتیک)، اندازه ذره‌ای، پلی‌مورفیسم، انحلال پذیری، تراکم پذیری، جریان گرانولی، پایداری و بسیاری دیگر می‌باشد. سپس با تبادل نظر با داروسازان بخش تحقیقات دارویی اقدام به طراحی شکل دارویی مناسب نموده و داروی در دست تحقیق را تحویل اداره آزمایش‌های بالینی (اداره امور پزشکی) می‌دهند. لازم به تذکر است که جهت تعیین قطعی ایمنی و اثر بخشی داروهادار انسان، انجام مطالعات و آزمایش‌های بالینی دقیق، برنامه‌ریزی شده، و طولانی ضروری و حیاتی می‌باشد. باز در صورت موفقیت، داروی جدید بتدربیج جایی برای خود در میان داروهای موجود در بازار پیدا می‌کنند، برای این کار می‌باشد داروسازان بخش توسعه دارویی (بخش فرمولاسیون) فرمولاسیونی زیست دستیاب<sup>۳</sup>، پایدار، و دارای ظاهری زیبا برای داروی جدید ابداع نمایند تا زیست دستیابی<sup>۴</sup>

مجمل، یک دانشمند علوم دارویی قادر به درک دقایق موجود در صنایع پیچیده دارویی بوده می‌تواند سمت‌های متعدد و مهمی را در این صنایع احراز نماید. سمت‌هایی که نسبت به آنچه تفهیم شده متنوع‌تر و از اهمیت‌الاتری برخوردار می‌باشند.

### شمای صفت

در شرکت‌های داروسازی سازنده داروهای نسخه‌ای<sup>۶</sup> و همین طور در صنایع وابسته و نزدیک به آنها یعنی شرکت‌های داروسازی سازنده داروهای غیرنسخه‌ای<sup>۷</sup> و شرکت‌های تولید کننده فرآورده‌های بهداشتی<sup>۸</sup> و یا آرایشی<sup>۹</sup> فعالیت‌های گوناگون و پیچیده‌ای انجام می‌گیرد. زیر سقف این شرکت‌ها، گروهی از دانشمندان و تکنسین‌های مختلف جهت نیل به هدفی مشترک گردhem می‌آیند. در این تلاش دسته جمعی، مشارکت‌هایی نیز توسط مدیران اجرایی، حقوقدانان، حسابداران، مهندسین، تحلیل‌گران سیستم، نویسنده‌گان، فروشنده‌گان، و بسیاری از متخصصین دیگر تحقق می‌یابد. شرکت‌های داروسازی به‌علت گستردگی فعالیت و تخصص‌ها و سودآوری در گروه شرکت‌های بازرگانی ممتاز محسوب می‌شوند و به واقع مهارت و استعداد تمامی این متخصصین است که حیات و بقاء این شرکت‌های بازرگانی ممتاز را تضمین می‌کنند.

اما اصولاً چرا صنعت داروسازی با صنایع دیگر فرق دارد و چرا در میان صنایع دیگر کاملاً درخشان، بی‌نظیر و یکانه می‌باشد؟ دلایل متعددی وجود دارد اما، از میان آنها پنج دلیل مهم‌تر و بدیهی‌تر می‌باشد.

نیز مانند سایر صنایع متکی به سودآوری و جنبه‌های بازرگانی و مدیریت می‌باشد که این مسئله نیز در دوره تحصیلی داروسازی در نظر گرفته شده است به‌طوری‌که دانشجویان داروسازی با گذراندن واحدهای بازرگانی، مدیریت، و بازاریابی اطلاعاتی هر چند مختصر، در این زمینه‌ها به‌دست می‌آورند.

ممیزه خاص دیگر داروسازان نسبت به سایرین در صنعت، احساس مسؤولیت آنها در انجام صحیح و بی‌عیب مراحل تولید است. همچنین داروسازان با نگرشی جامع و عالمانه به مسئله کنترل کیفیت و مرغوبیت فرآورده‌های دارویی ناظرت می‌کنند.

خلاصه این که، داروسازان به‌واسطه دارا بودن زمینه علمی چند رشته‌ای، آموزشی بازرگانی حین تحصیل، احساس مسؤولیت در صحت مراحل تولید، و دقت در کنترل مرغوبیت فرآورده‌های دارویی برای خدمت در صنعت داروسازی به‌طور کامل و بی‌نظیری واجد شرایط می‌باشند. تعليمات و آموزش‌های داروسازان در علوم پزشکی و تدرستی آنها را اشخاصی صاحب نظر و صاحب صلاحیت کرده است به‌طوری‌که اگر در شرکت‌های داروسازی مسئله‌ای در خصوص کیفیت دارو پیش آید صرف نظر از موقعیت سازمانی آنها در شرکت برای اعلام نظر فراخوانده می‌شوند تا سلامت و بهزیستی بیماران مصرف کننده محصولات شرکت تضمین گردد. با توجه به این موضوع یعنی آموزش داروسازان در بسیاری از رشته‌های علمی امکان همکاری آنان با سازمان‌های و مراکز مختلفی که دامنه وسیعی از تخصص‌های را در بردارند، وجود دارد. به بیانی

## ۱- اهمیت و تنوع محصولات

تاثیرات حاصل از تجویز و مصرف محصولات صنعت داروسازی بر حیات، تدرستی، رفاه، و شادکامی افراد بشر به مرتب بیشتر و غیرقابل مقایسه با تاثیرات حاصل از محصولات هر صنعت عمده و مهم دیگر می‌باشد. میزان و چگونگی این تاثیرات موضوعی است که در کتاب PDR<sup>۱۰</sup> منعکس می‌شود. در این کتاب، براساس فهرست طبقه‌بندی محصولات<sup>۱۱</sup> ۱۵۱ گروه درمانی<sup>۱۲</sup> مختلف وجود دارد. این گروه‌های درمانی از آرژن‌ها و آنتی‌بیوتیک گرفته تا ویتامینها و مواد حاجب اشعه X تنواع دارند و بر مبنای فهرست نام ژنریک و شیمیایی<sup>۱۳</sup> بیش از ۱۲۰۰ داروی مختلف و جدایانه وجود دارد.

## ۲- رشتہ‌های علمی

حیات صنعت داروسازی متکی و مرهون وجود دانشمندان مختلف می‌باشد. دانشمندان و داروسازانی که احاطه‌ای گسترده بر علوم و تکنولوژی دارند. برخی از رشتہ‌های علمی و عملیات مختلف مورد نیاز این صنعت به این قرار می‌باشد:

- شیمی، جهت کنترل کیفیت و سنتز مواد موثره
- فارماکولوژی و سم‌شناسی، برای انجام آزمایش‌های تعیین کننده ایمنی و اثربخشی داروهادر حیوان و انسان
- بیوشیمی، به منظور ردیابی جذب و متابولیسم داروها
- فیزیکال فارماتی، برای تحقیقات و توسعه دارویی و همچنین بهبود مراحل تولید
- علم اطلاعات، به منظور ارایه اسناد و مدارک فنی و تایید علمی بروشورها

- علم پزشکی، جهت انجام آزمایش‌های بالینی
  - آمار زیستی، برای ارزیابی علمی و دقیق اطلاعات
- در میان متخصصینی که در صنعت داروسازی مشغول به کار می‌باشند داروساز وضعیت ویژه‌ای دارد. او در حین تحصیلات دانشگاهی خود بهره‌ای از رشتہ‌های علمی مختلف کسب کرده است این زمینه علمی گسترده همراه یا بدون آموزش‌های تكمیلی در داروسازی یا رشتہ‌های تخصصی دیگر برای او فرصت‌های شغلی متعددی را در صنعت فراهم می‌سازد. یک نمونه بارز از اینگونه فرصت‌های شغلی بخش تحقیقات و توسعه دارویی<sup>۱۴</sup> است. در این قسمت آموزش‌های آکادمیک و گسترده داروساز خود را با ارزش و نمایان جلوه می‌دهند. او با انواع رشتہ‌های علمی خود قادر به تخصص و ارزیابی در خصوص ایمنی و اثربخشی داروهای جدید است. او قادر به طراحی، ابداع و توسعه سیستم‌های جدید دارو رسانی می‌باشد. سیستم‌های دارو رسانی که اینای بشر همواره آرزوی دستیابی به آنها را داشته است. از جمله این سیستم‌های جدید می‌توان سیستم‌های انتقال پوستی<sup>۱۵</sup>، کاشتتی‌ها<sup>۱۶</sup>، سیستم‌های دارو رسانی از راه کولون<sup>۱۷</sup>، و سیستم‌های دارو رسانی خود تنظیم<sup>۱۸</sup> را نام برد. علاوه بر این، یک دانشمند علوم دارویی بواسطه تعلیمات دانشگاهی گسترده خود، قادر به سنتز مواد دارویی، فرمولاسیون اشکال دارویی سنتی، آنالیز و تعیین مقدار داروهای می‌باشد.

## ۳- مقررات و قوانین متعدد و سخت کیفیت دارو

### عملیات و خطوط تولید شرکت‌های

دیگری است که بر فعالیت‌های شرکت‌های داروسازی نظارت می‌کند. این قانون شرکت‌های داروسازی را ملزم به رعایت مقررات بسیار سخت و انعطاف‌ناپذیری می‌کند. وقتی داروی جدید سنتز می‌شود می‌بایست بر روی داروی جدید که از این به بعد به نام «داروی جدید در دست بررسی»<sup>۲۵</sup> شناخته می‌شود آزمایش‌های بیولوژیکی<sup>۲۶</sup> (آزمایش‌هایی که روی حیوانات آزمایشگاهی انجام می‌گیرد) سخت و بی‌شماری انجام گیرد تا اثرات سمی و فارماکولوژیک دارو در حیوانات مشخص شود. انجام آزمایش‌های بیولوژیکی بر روی حیوانات آزمایشگاهی می‌بایست دقیقاً مطابق با عملیات آزمایشگاهی خوب یا GLP صورت گیرد. به هر حال، بعد از انجام این آزمایش‌ها شرکت سازنده موظف به تقديم تقاضانامه ثبت داروی در دست بررسی<sup>۲۷</sup> به FDA می‌باشد لازم به تذکر است که این گزارش به صورت فرم مخصوصی تهیه می‌شود که حاوی مطالب متعدد و خاصی می‌باشد ضمناً این گزارش در روند عرضه دارو به بازار نزد FDA اعتبار و ارزش خاصی دارد. سپس مراحل چندگانه مطالعات بالینی شروع می‌شود مراحلی که می‌بایست دقیقاً مطابق با عملیات بالینی خوب یا GCP باشند به طوری که در این مطالعات اخلاقیات و سلامت داوطلبان می‌بایست کاملاً مد نظر باشد. در پایان شرکت سازنده ملزم به ارسال تقاضانامه ثبت داروی جدید<sup>۲۸</sup> به اداره امور غذا و دارو می‌باشد.

اداره امور غذا و دارو هم‌چنین نظارت کامل و سختی بر اوضاع و شرایط محیط تولید شرکت‌های داروساز دارد. این بازرگانی‌ها به منظور انطباق شرایط مکانی و مراحل تولید با

داروسازی تحت نظارت دقیق و موشکافی همیشگی و مستمر ادارات و سازمان‌های فدرال و ایالتی می‌باشد. هر کدام از این سازمان‌ها و ادارات، مقررات و آینین نامه‌های خاص خود را دارند و شرکت‌های داروسازی موظف به اجرا و هماهنگ کردن امور تولید خود با مقررات مراکز مزبور می‌باشند. این مقررات به انضمام احساس مسؤولیت داروسازان شاغل در صنعت منجر به رعایت قوانین<sup>۱۹</sup> (عملیات تولیدی خوب) و بالا بردن کیفیت دارو به حد اعلیٰ ممکن می‌شود. در اینجا لازم به تذکر است که وجود این مقررات نیز به نوعه خود، منجر به پیدایش فرصت‌های شغلی دیگری برای داروسازان می‌شود مشاغلی که تعهد و مسؤولیت حفظ این سطح کیفیت را به ارمغان می‌آورند. از جمله این مشاغل می‌توان حفاظت محصول یا به عبارتی کنترل حین ساخت و بازرسان GMP را نام برد. قوانین، مقررات، آینین نامه‌ها و رهنمودهای دولتی همواره در هر مرحله‌ای، از بدو کار یعنی سنتز و فرمولاسیون تا تحویل دارو به بیمار، بر داروهای نسخه‌ای<sup>۲۰</sup> و غیرنسخه‌ای<sup>۲۱</sup> نظارت دارند.

به عنوان مثال، اداره امور غذا و دارو<sup>۲۲</sup> وابسته به وزارت بهداشت مقرراتی را در خصوص عملیات آزمایشگاهی خوب<sup>۲۳</sup> یا GLP وضع نموده است. از جمله موارد مذکور در عملیات GLP در خصوص چگونگی اجرا و ثبت مطالعات حیوانی می‌باشد. علاوه بر مقررات مذکور، این اداره استانداردهایی را برای آزمایش‌های بالینی تدوین کرده است رعایت این استانداردها همان عملیات بالینی خوب<sup>۲۴</sup> یا GCP می‌باشد. مصوبه دولت آمریکا در خصوص عرضه داروهای جدید به بازار از جمله قوانین

■ رعایت حدود و اغماض‌های مجاز در تعیین مقدار، خلوص و کلّاً در تمامی آزمایش‌ها؛  
 ■ نظارت بر موجودی انبار؛ در مورد داروهای تحت کنترل<sup>۲۲</sup> که احتمال سوء مصرف آن‌ها می‌رود قانون‌گذار علاوه بر اعمال سهمیه تولید، رعایت و اجرای دستورالعمل‌های مخصوصی را برای ثبت و بایگانی گزارشات این قبیل داروها الزام می‌دارد؛  
 ■ ارزیابی کیفیت بسته‌بندی دارو و چگونگی برچسب زنی آن.

سازندگان داروهای بدون نسخه و بهداشتی و آرایشی نیز تولیدات خود را به استانداردهای مطلوب می‌رسانند تا فرآورده‌های آن‌ها منطبق بر مقررات و قوانین حاکم بر ساخت و بازاریابی محصولات بدون نسخه باشد.

لازم به یادآوری است که فروش داروهای بدون نسخه و بهداشتی نیاز به ارایه نسخه ندارد هم‌چنان ممکن است این محصولات در مکان‌هایی غیر از داروخانه به فروش برسند از این جهت به این داروها، محصولات OTC اطلاق می‌شود. اگر چه سازندگان داروهای بدون نسخه ماده دارویی جدیدی را سنتز نمی‌کنند و تیجتاً متعهد و ملزم به انجام تحقیقات شیمیایی و آزمایش‌های بیولوژیکی مربوط به داروی تازه سنتز شده نمی‌باشند با این وجود، تهیه کنندگان محصولات بدون نسخه نیز می‌باشند روی فرآورده‌های خود تحقیقات مهم و متنوعی انجام دهند. عمدۀ این تحقیقات در زمینه فارماکولوژی و سمتناستی است. در مواردی برخی از این تحقیقات حتی منجر به ابداعات و نوآوری‌هایی می‌شود. لازم به تذکر است که در

مقررات CGMP یا عملیات تولیدی خوب و متداول<sup>۲۹</sup> می‌باشد. ذکر دو صفت خوب و متداول برای عملیات تولیدی به این دلیل است که از جهتی مراحل و عملیات تولیدی می‌باشد به طور خوب و مناسب و مطابق با اصول بهداشتی و بر اساس مستندات و بر طبق روش‌های عملیاتی استاندارد<sup>۳۰</sup> انجام گیرد. از جهت دیگر چون پروسه‌ها، عملیات، روش‌های تولیدی و هم‌چنین ماشین آلات تولیدی و مصالح ساختمانی و سیستم‌های تمیز کننده و... به طور سریع در حال تغییر و بهتر شدن می‌باشند لذا با ذکر صفت متداول یا رایج یا جاری به دنبال «عملیات تولیدی خوب» مفهوم و منظور مورد نظر حاصل می‌شود. به عبارت دیگر GMP امروز با GMP دیروز و حتماً با GMP فردا تفاوت دارد.

به هر حال، از جمله مواردی که از نظر مقررات CGMP مهم بوده و از طرف بازارساز اداره امور غذا و دارو و سازمان‌های نیز بربط مورد تأکید همیشگی است عبارتند از:

- مجزا بودن ماشین آلات تولیدی؛
- جدا بودن ورودی پرسنل تولیدی و مواد اولیه از یکدیگر؛
- گردش مواد<sup>۳۱</sup> در بخش‌های تولیدی به طور علمی و همسو با پروسه‌های تولید؛
- وجود محوطه‌های تولیدی تمیز و توجه خاص به کیفیت سطوح کف، سقف و دیوارها، در این خصوص می‌توان به عدم وجود خلل و فرج در سطوح و عدم وجود زاویه‌های تند در مرز اتصال سطوح اشاره کرد؛
- نمونه‌برداری صحیح و تضمین کیفیت؛
- اعتبار و تایید استریلیتی؛

منزبور نظارت بر تلاش‌های علمی شرکت‌های داروسازی است. هر چند این گونه تلاش‌ها توسط داروسازان و سایر متخصصین کارآمد انجام می‌گیرد و از ارکان اصلی فعالیت‌های کارخانه‌های داروسازی به حساب می‌آید مع‌الوصف، این امور نیز می‌باشد منطبق بر مقررات و قوانین متعدد و گوناگون اداره امور غذا و دارو باشد.

#### ۴- تحقیقات و توسعه (تحقیقات و فرمولاسیون)

تحقیقات و توسعه<sup>۳۵</sup> (R&D) نیز از جمله عواملی است که کمک شایانی به امر منحصر و بینظیر بودن صنعت داروسازی می‌کند. البته R&D در سایر صنایع نیز صورت می‌گیرد اما، در صنعت ساخت داروهای نسخه‌ای و به میزان قابل ملاحظه‌ای در صنایع ساخت داروهای غیر نسخه‌ای و فرآورده‌های بهداشتی و آرایشی، تحقیقات و توسعه به طور واقعی و عملی محل پیدایش و ظهور کلیه محصولات جدید، ابتکارات، و بدایع متعدد و حیاتی است.

مسیری را که یک دارو، اعم از نسخه‌ای و غیرنسخه‌ای از آغاز تا تحویل آن به بیمار طی می‌کند مسیری بس دشوار و صعب‌الصعود است و از نقطه نظر سرمایه‌گذاری اغلب روئندی توأم با خطرات و احتمال قبول ضرر و زیان فراوان می‌باشد. برای کشف هر داروی جدیدی می‌باشد. برای کشف هر داروی جدیدی برای سنتز و استخراج آن جستجو کرد. متعاقب سنتز و استخراج می‌باشد استانداردهای خلوص آن ماده را مشخص و تعریف نمود و در پایان، ارایه طریق و تدبیر تکنیکی و آنالیتیکال مقتضی و توانمند به منظور روشن شدن

این موارد سازندگان محصولات OTC می‌باشد فرم مخصوص تقاضانامه ثبت داروی جدید یا NDA را تسلیم اداره امور غذا و دارو نمایند. علاوه بر موارد فوق، سازندگان داروهای بدون نسخه و آرایشی مطالعات دامنه‌داری را در خصوص اثرات فرآورده‌های درماتولوژیک و بهداشتی خود به عمل می‌آورند. طراحی این چنین برنامه‌های تحقیقاتی به منظور توسعه و افزایش محصولات جدید، ارزیابی اثربخشی آن‌ها، اثبات این‌مانی آن‌ها و ارایه مدارک و پشتونه‌های علمی جهت ادعاهای روی برچسب محصولات خود می‌باشد.

این واقعیت را که می‌توان داروهای غیر نسخه‌ای یا محصولات بهداشتی را بدون نسخه تهیه کرد نباید، به هیچ وجه، دلیلی بر معافیت این گونه فرآورده‌ها از کنترل‌های دقیق و سخت، قبل از ترخیص آن‌ها به بازار دانست. در ایالات متحده برای کلیه داروهای بدون نسخه تکنگارهای<sup>۳۶</sup> جامع و دقیقی تدوین شده است. موضوع این تکنگارها سلامت، اثربخشی و روش‌های آنالیز محصولات دارویی می‌باشد. لازم به توضیح است که این استانداردها نتیجه یک برنامه جامع درباره ارزیابی محصولات OTC می‌باشد که مشترکاً توسط صنعت داروسازی و اداره امور غذا و دارو انجام گرفته است.

کلیه تصمیمات شرکت‌های داروسازی که به نحوی از انحصار بر کیفیت فرآورده‌های دارویی، چه نسخه‌ای و چه غیر نسخه‌ای اثر گذارد به‌طور دقیق و به کرایه اداره امور غذا و دارو توسط کارشناسان خبره و ورزیده بررسی و ارزیابی می‌شود. از جمله نظارت‌های دقیق دیگر اداره

سـرتوشـت کـوتـاه و درـاز مـدت دـارـو و  
مـتابـولـیـتـهـای آـن درـسـیـسـتـمـهـای بـیـولـوـژـیـکـ  
ضـرـورـیـ است. عـلـاـوهـ برـ اـینـ، بـهـ بـرـکـتـ  
آـزـمـایـشـهـای غـرـبـالـیـ<sup>۳۶</sup> وـ وـسـیـعـ روـیـ حـیـوانـاتـ  
آـزـمـایـشـگـاهـیـ اـثـرـاتـ عـمـدـهـ فـارـماـکـوـلـوـژـیـکـ وـ  
عـوـارـضـ جـانـبـیـ دـارـوـ نـمـایـانـ مـیـ شـودـ.

تقـرـيـبـاـ ۱۲ درـصـدـ دـارـوـسـازـانـ درـ صـنـعـتـ دـرـ  
قـسـمـتـ تـحـقـيقـاتـ وـ فـرـمـوـلـاسـیـوـنـ مشـغـولـ بـهـ کـارـ  
مـیـ باـشـندـ. لـازـمـهـ کـارـ درـ قـسـمـتـ تـحـقـيقـ وـ توـسـعـهـ  
داـشـتـنـ زـمـينـهـ عـلـمـيـ قـوـيـ اـسـتـ. قـابـلـ تـوـجـهـ اـينـ کـهـ  
آـمـارـ مـرـبـوـطـ بـهـ دـارـوـسـازـانـ شـاغـلـ درـ دـوـ قـسـمـتـ  
تـولـيدـ وـ کـنـترـلـ کـيـفـيـتـ ۱۱ درـصـدـ مـیـ باـشـدـ. يـكـيـ اـزـ  
نـشـانـهـاـيـ تـقـيـدـ وـ التـزـامـ صـنـعـتـ دـارـوـسـازـيـ بـهـ  
تـحـقـيقـاتـ دـرـصـدـ اـخـتـصـاصـ يـاـفـتـهـ اـزـ فـروـشـ بـهـ اـمـرـ  
تـحـقـيقـ مـیـ باـشـدـ. اـينـ دـرـصـدـ تـاـ سـالـ ۱۹۶۸ دـرـ  
اـيـالـاتـ مـتـحـدـهـ کـمـيـ بـيـشـ اـزـ ۱۰ دـرـصـدـ فـروـشـ وـ دـرـ  
سـالـ ۱۹۹۱ بـهـ ۱۶/۹ دـرـصـدـ حـجمـ فـروـشـ يـعنـيـ  
بـالـغـ بـرـ ۷/۳ مـيـليـاـرـ دـلـارـ گـرـيـدـ.

دانـشـمـندـانـ وـ دـارـوـسـازـانـ توـسـعـهـ دـارـوـيـيـ  
(فرـمـوـلـاسـیـوـنـ) مـسـؤـولـ طـرـاحـيـ اـشـكـالـ دـارـوـيـيـ  
مـنـاسـبـ مـیـ باـشـندـ اـشـكـالـ کـهـ هـمـ باـ خـواـصـ  
شـيـميـاـيـيـ وـ هـمـ باـ محلـ يـاـ محلـهـاـيـ اـثـرـ دـارـوـ  
سـازـگـارـ باـشـندـ ضـمـنـاـ قـادـرـ بـهـ تـحـويـلـ مـقـدارـ  
مـنـاسـبـ دـارـوـ، ظـرفـ مـدتـ زـمانـ مـشـخـصـ، بـهـ محلـ  
مـورـدـ نـظـرـ باـشـندـ. عمرـ مـفـيدـ يـاـ عمرـ قـفـسـهـايـ  
۳۷ مـحـصـولـ بـهـ وـسـيلـهـ آـزـمـایـشـهـايـ پـاـيـدارـ  
تعـيـيـنـ مـیـ شـوـدـ. آـزـمـایـشـهـايـ پـاـيـدارـ بـهـ دـوـ رـوـشـ  
تسـريـعـ شـدـهـ وـ دـرـ درـجهـ حـرـارتـ مـعـمـولـیـ<sup>۳۹</sup> انـجـامـ  
مـیـ شـوـدـ. ضـمـنـاـ بـهـ وـسـيلـهـ هـمـيـنـ مـطـالـعـاتـ تـغـيـيرـاتـيـ  
کـهـ درـ خـلالـ نـگـهـدارـيـ درـ فـرـمـوـلـاسـیـوـنـ مـحـصـولـ  
رـخـ مـیـ دـهـدـ مـعـلـومـ مـیـ گـرـيـدـ. آـزـمـایـشـاتـ پـاـيـدارـ  
هـمـ چـنـينـ شـرـايـطـ نـگـهـدارـيـ مـحـصـولـ دـارـوـيـيـ رـاـدرـ

خلـالـ عمرـ قـفـسـهـايـ خـودـ مـشـخـصـ مـیـ کـنـدـ. بـهـ طـورـ  
مـثالـ بـرـخـيـ اـزـ دـارـوـهـاـ رـاـ مـیـ باـيـسـتـ درـ دـمـايـ  
يـخـچـالـ وـ بـرـخـيـ دـيـگـرـ رـاـ مـیـ تـوانـ درـ درـجهـ  
حرـارتـ اـتـاقـ نـگـهـدارـيـ نـمـودـ.

امـروـزـهـ دـرـ زـمـينـهـ سـاخـتـ دـارـوـهـاـ، بـاـ کـيـفيـتـ  
خـوبـ، رـوشـهـايـ قـاـبـلـ اـطـمـيـنـانـ وـ کـارـآـمـدـيـ اـبـدـاعـ  
شـدـهـ استـ. دـرـ کـنـارـ وـسـايـلـ تـولـيدـيـ مـدـرـنـ  
معـيارـهـايـ کـنـترـلـيـ سـخـتـ وـ دـقـيقـيـ بـرـايـ اـرـزـيـابـيـ  
مـراـحلـ سـاخـتـ وـ مـحـصـولـ نـهـايـيـ وجودـ دـارـدـ.  
بـهـرـگـيرـيـ اـزـ اـينـ مـعـيارـهـايـ کـنـترـلـيـ بـهـ مـنـظـورـ  
تضـمـنـيـ کـيـفيـتـ دـارـوـيـ نـهـايـيـ وـ اـنـطـبـاقـ مـشـخـصـاتـ  
آنـ باـ استـانـدارـدـهـايـ وـاضـحـ فـارـماـکـوـپـهـ استـ. اـزـ  
جملـهـ مـعـيارـهـايـ کـنـترـلـيـ مـیـ تـوانـ مـيـزانـ رـطـوبـتـ،  
انـداـزـهـ ذـرـهـايـ، جـرـيانـ گـرـانـولـيـ، وزـنـ مـتوـسـطـ وـ  
يـکـنـواـختـيـ مـحتـويـاتـ<sup>۴۰</sup>، سـخـتـيـ، زـمانـ باـزـشـدنـ،  
انـحلـالـ يـاـ حـلـالـيـتـ<sup>۴۱</sup>، نـاخـالـصـيـهـايـ مـعـمـولـ<sup>۴۲</sup>  
(موـادـ مـرـبـوـطـهـ) وـ... رـاـ تـامـ بـرـدـ. لـازـمـ بـهـ يـادـآـورـيـ  
استـ کـهـ اـينـ مـعـيارـهـايـ خـودـ حـاـصـلـ بـرـرـسـيـهـايـ  
تـخـصـصـيـ اـعـضاـ باـزاـنـوـيـسيـ فـارـماـکـوـپـهـ وـ  
دارـوـسـازـانـ شـاغـلـ درـ صـنـعـتـ مـیـ باـشـدـ.

جهـتـ تعـيـيـنـ قـطـعـيـ اـيـمـنـيـ وـ اـثـرـبـخـشـيـ دـارـوـ دـرـ  
انـسـانـ اـنجـامـ مـطـالـعـاتـ وـ آـزـمـایـشـهـايـ بـالـيـنـيـ دقـيقـ  
وـ هـدـايـتـ شـدـهـ ضـرـورـيـ استـ. آـزـمـایـشـهـايـ بـالـيـنـيـ  
مـتـعـاـقبـ آـشـكـارـ شـدـنـ عـدـمـ سـمـيـتـ دـارـوـ دـرـ  
حـيـوانـاتـ شـرـوعـ مـیـ شـوـدـ. اـزـ جـمـلـهـ مـلـزـومـاتـ  
آـزـمـایـشـهـايـ بـالـيـنـيـ درـ اـنـسـانـ بـسـطـ وـ توـسـعـهـ  
پـرـتوـكـلـهـايـ منـاسـبـ باـ اـفـرـادـ بـيـمارـ وـ دـاوـ طـلـبـانـ  
سـالـمـ مـیـ باـشـدـ. هـمـ چـنـينـ بـرـايـ اـنجـامـ مـطـالـعـاتـ  
بـالـيـنـيـ وـ جـوـدـ تـيـمـ پـيـزـشـكـيـ مـتـخـصـصـ وـ وـرـزـيـدـهـ دـرـ  
کـنـارـ دـارـوـسـازـ بـالـيـنـيـ ضـرـورـيـ استـ. مـطـالـعـاتـ  
بـالـيـنـيـ مـیـ تـوانـدـ اـزـ گـسـتـرـدـگـيـ کـمـ يـاـ زـيـادـيـ  
برـخـورـدـارـ باـشـدـ. اـينـ مـوـضـوعـ، بـسـتـگـيـ بـهـ مـيـزانـ

سم شناسی حیوانی و مطالعات زیست دستیابی یافراهمی زیستی<sup>۴۶</sup> می شود. باقیمانده این بودجه صرف ارزیابی بالینی داروها (۲۰ درصد)، اسکرینینگ و آزمایش های بیولوژیک (۱۹ درصد)، سنتز و استخراج مواد دارویی (۱۷ درصد) می شود.

تعهد و احترام در قبال تحقیق، جستجو، کشف و ابداع داروهای جدید و بهتر را می توان از کمک مالی دولت پی برد. اهمیت تحقیقات به حدی است که نزدیک به ۱ درصد هزینه صرف شده در تحقیقات توسط دولت پرداخت می گردد. اما به هر صورت، تقریباً کلیه وجوهات مربوط به ارایه فعالیت های تحقیقاتی این صنعت از سود حاصل از فروش محصولات موجود عاید و تامین می شود.

##### ۵-داده ها و اطلاعات آماری

وسعت و تنوع از جمله صفات و مشخصات ممیز و جالب توجه این صنعت است. در ایالات متحده بیش از هزار موسسه دارویی وجود دارد که همگی در اداره امور غذا و دارو به ثبت رسیده اند. منظور از موسسات دارویی، شرکت های داروسازی سازنده و شرکت های توزیع کننده محصولات دارویی و همچنین عده فروش های دارویی می باشد. کتاب PDR تعداد ۲۴۲ شرکت داروسازی سازنده داروهای نسخه ای و از طرف دیگر تعداد ۶۲ شرکت داروسازی سازنده داروهای غیر نسخه ای را ذکر می کند. با این حساب، در کشور مزبور بیش از ۳۰۰ شرکت داروسازی بزرگ وجود دارد. برخی از این شرکت ها مبادرت به ساخت و توسعه انواع گوناگون فرآورده های دارویی در زمینه های درمانی مختلف می کنند در حالی که

اطلاعات موجود درباره سلامت و اثربخشی آن دارو در انسان دارد.

از جمله عوامل موثر دیگر که به نحوی از انحا صلب منحصر و بی نظری بودن صنعت داروسازی در میان صنایع شده است میزان هزینه ای است که صرف انجام امور تحقیقات و توسعه می شود. به واسطه ماهیت خاص محصول در داروسازی، تحقیقات و توسعه در این صنعت معمولاً نسبت به صنایع دیگر سهم بیشتری از سود شرکت را به خود جذب می کند. در سال ۱۹۷۶، از هر یک دلاری که توسط ۱۲۷ شرکت عضو اتحادیه سازنندگان محصولات دارویی<sup>۴۳</sup> صرف تحقیقات و توسعه صنعت داروسازی شد ۶۸ سنت آن صرف تحقیقات پایه و کاربردی برای اعتلا و ارتقا سطح دانش و دانسته های علمی در داروسازی و علوم پزشکی، گسترش و عرضه محصولات جدید و ارایه خدمات مربوطه گردید، ۱۷ سنت آن صرف بهتر سازی و اصلاح محصولات موجود و ۱۵ سنت آن صرف تحقیقات و توسعه پایه گردید.

همان طور که قبل اشاره گردید شرکت های داروسازی در ایالات متحده سرمایه گذاری چشمگیری را در امر تحقیقات و توسعه انجام داده اند، به طوری که بودجه تحقیقاتی صنعت داروسازی آمریکا در سال ۱۹۷۶ بالغ بر ۱/۲ میلیارد دلار و در سال ۱۹۹۱ این عدد به ۷/۳ میلیارد دلار بالغ شده است. قسمت اعظم بودجه تحقیقات و توسعه دارویی آمریکا یعنی قریب بر ۴۴ درصد آن صرف انجام مطالعات حایز<sup>۴۴</sup>، اهمیتی همچون توسعه روش های ساخت، فرمولاسیون اشکال دارویی جدید یا سیستم های جدید داروسازی<sup>۴۵</sup>، آزمایش های پایداری،

به قلم سی.ام. لیندسى<sup>۴۸</sup> ویرایش شده، اقتباس نماییم:

در خلال قرن اخیر که صنعت داروسازی به شکل امروزی نصیح گرفته و حتی در خلال دوران مدبی که مقررات و نظارت‌های اندکی از جانب دولت بر ساخت دارو اعمال می‌شد به حق این صنعت توانسته است خدمات ارزش‌های را به افراد بشر ارایه کند. صنعت داروسازی با عرضه تعداد بیشماری از داروها، تغییر و تحول عظیمی را در طبابت و نحوه تجویز داروها پدید آورده است. ضمناً همراه با این انقلاب، صنعت مزبور یارای آن را داشته که به‌طور مستمر قیمت داروهارا با توجه به شاخص‌بهای مصرف‌گذشته پایین آورد. اگرچه منافع شرکت اصل و اساس می‌باشد با این وجود، همواره قسمت قابل توجهی از همین منافع به‌منظور امور تحقیقاتی و بسط و توسعه داروهای موجود و جدیدتر دوباره سرمایه‌گذاری شده است تا این که شاید در آینده‌ای نه چندان دور، این‌بناهای بشر شاهد شفای بیماران صعب‌الالعاج و برخوردار از زندگی سالم و آزاد و رها از چنگال بیماری‌های مهلك باشند. برای دستیابی به این آینده روشی می‌باشد تصویب و تدوین قوانین و مقررات در زمینه ساخت داروها آن چنان پویا باشد تا بتواند هماهنگ با اثرات و تغییرات بی‌سابقه ناشی از نظام جدید دارو درمانی عمل کند.

- زیرنویس‌ها
1. Pharmaceutical Research and Development Department
  2. Development (Formulation)
  3. Bioavailable
  4. Bioavailability

بعضی دیگر تنها به تولید فرآورده‌های دارویی محدودی مانند تولید فرآورده‌های درماتولوژیک یا چشمی اکتفا می‌کنند.

در مورد تعداد کارکنان باید متنظر شد که گرچه صنعت داروسازی از زمرة صنایع اشتغال‌زا به شمار نمی‌آید اما، از این نظر نیز، در خور توجه می‌باشد. تعداد کل کارکنان این صنعت که در ایالات متحده مشغول به کار می‌باشند بالغ بر ۲۰۰,۰۰۰ نفر می‌شود. البته علاوه بر این تعداد، افرادی نیز در کارخانجات و نمایندگی‌های خارج از کشور شاغل می‌باشند. درصد قابل توجهی از این کارمندان، داروسازان و مهندسین تحقیقات و توسعه می‌باشند و حداقل دارای تحصیلات دانشگاهی چهارساله (کارشناسی) هستند. آخرین اطلاعات جمع‌آوری شده از شرکت‌های عضو اتحادیه سازندگان محصولات دارویی حاکی از آن است که از کل کارکنان تحقیقات و توسعه آن‌ها ۲۰ درصد دارای درجه PhD، ۱۰ درصد دارای درجه کارشناسی ارشد و ۲۱ درصد دارای درجه کارشناسی می‌باشند. باقیمانده شامل تکنسین‌ها و دستیاران می‌باشند که تعلیمات و آموزش‌های تخصصی خاص را گذرانده‌اند.

بیش از ۴۴۰۰ داروساز مجاز<sup>۴۷</sup> جهت انجام امور مختلف در این صنعت استخدام شده‌اند. با توجه به کل زمان صرف شده برای انجام امور، فعالیت‌های عمده و اساسی داروسازان به ترتیب نزولی به این قرار است: تهیه گزارشات، وظایف و امور مدیریت، تحقیقات و توسعه و عملیات ساخت.

شاید شایسته و سزاوار باشد که سطرهای پایانی مبحث شمای صنعت را از کتاب درسی که

## 5. Multidisciplinary Science

۶. این نام برای Companies آورده شده است و منظور کارخانه‌های داروسازی می‌باشد که فروش محصولات آنها ملزم به ارائه نسخه می‌باشد. این کارخانه‌ها معمولاً دارای بخش تحقیقاتی معظم بوده بطوری که درگیر سنتز مواد دارویی جدید و آزمایش‌های بیولوژیکی مربوط به داروی تازه سنتز شده می‌باشد. محصولات این شرکتها به دلیل الزام سازنده جهت درج جمله فروش بدون نسخه پزشک ممنوع Legend Drugs معروف است به داروهای نیاز به برچسب معرفی می‌باشد. در مقابل اینها، شرکت‌های داروسازی داروهای بدون نسخه است که فروش محصولات آنها نیازی به ارائه نسخه ندارد و از فعالیت‌های تحقیقاتی و سنتیک کاملاً محدودتری برخوردار می‌باشد.

## 7. OTC Manufacturers

## 8. Toiletry Companies

## 9. Cosmetic Companies

## 10. Physicians' Desk Reference (PDR)

## 11. Product Classification Index

## 12. Therapeutic Categories

## 13. Generic and Chemical Name Index

## 14. Pharmaceutical Research and Development (R&D)

## 15. Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS)

## 16. Implants

## 17. Colon DDS

## 18. Self-Modulated DDS

## 19. Good Manufacturing Practices (GMP)

## 20. Prescription Drugs

## 21. Nonprescription Drugs (Over the Counter, OTC Drugs)

## 22. Food and Drug Administration (FDA)

## 23. Good Laboratory Practices (GLP)

## 24. Good Clinical Practices (GCP)

## 25. Investigational New Drug (IND)

## 26. Biological Testing (animal study)

## 27. Investigational New Drug (IND) Application

## 28. New Drug Application (NDA)

## 29. Current Good Manufacturing Practices (CGMP)

## 30. Standard Operation Procedures (SOP)

## 31. Material Flow

## 32. Controlled Substances

## 33. Label Claim

## 34. Monograph

## 35. Research and Development

## 36. Screening Tests

## 37. Shelf Life

## 38. Stability Testing

## 39. Accelerated and Real Time Stability Testing

## 40. Content Uniformity

## 41. Dissolution

## 42. Ordinary Impurities (Related Substances)

## 43. Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA)

## 44. Process Development

## 45. Novel Drug Delivery Systems

## 46. Bioavailability Studies

۴۷. به داروساز مجاز یا داروساز پروانه‌دار Licensed Pharmacist یا Registered Pharmacist

اطلاقی می‌شود. دانشجویان داروسازی بعد از فراغت از تحصیل

از دانشکده‌های داروسازی معتبر برای اشتغال به حرفة

داروسازی در هر ایالتی، می‌بایست امتحان مربوطه را در

آن ایالت با موفقیت بگذرانند و یا اصطلاحاً بورد داروسازی

(Board of Pharmacy) را از آن ایالت دریافت کنند.

## 48. C.M. Lindsay