

کشف و تهیه داروهای جدید

مقدمه:

تهیه هزاران ترکیب و آزمایش اثرات بیولوژیکی آنها بر روی حیوانات بوده است. سپس، جهت دستیابی به اثرات ویژه درمانی در انسان، تغییراتی بر روی آن ماده فعال ایجاد می‌شد. این روند می‌توانست منجر به کشف غیرمنتظره داروهای مفید نیز بشود.

در نتیجه پیشرفتهای اخیر در علوم پایه و ویژه در فهم انتقالات شیمیایی، در حال حاضر می‌توان داروها را برای انجام اثرات اختصاصی طراحی نمود. در آینده، در طراحی داروها از روشها و وسایل قویتری از جمله طراحی ملکولی توسط کامپیوتر استفاده خواهد شد. پزشکان بالینی نیز می‌توانند با شناسایی اثرات غیرمنتظره یک دارو به هنگام آزمایش بر روی انسان در این امر مشارکت داشته باشند. کشف اتفاقی اثر ضد زیادی فشارخون داروهای مهارکننده گیرنده بتا خوش شانس بزرگی برای بیماران مبتلا به فشار خون و همینطور صنعت داروسازی بود.

کشف و تهیه دارو روندی است که طی آن، ایده یک محقق تبدیل به یک داروی بی‌خطر و مؤثر در درمان بیماری می‌شود. این روند باید تابع حدود استاندارد براساس خواسته‌های ادارات کنترل دارو باشد. این عمل، اساساً توسط صنعت داروسازی و اغلب با همکاری نزدیک علمی با بخشهای دانشگاهها انجام می‌گیرد. شناسایی یک مولکول و تبدیل آن به دارو، مسیری طولانی و پرهزینه می‌باشد و می‌توان آنرا به چهار مرحله مجزا تقسیم کرد که عبارتند از: مرحله کشف دارو، مرحله پیش بالینی، مرحله بالینی و مرحله تولید پس از ثبت.

کشف دارو:

سابقاً کشف یک ماده شیمیایی جدید براساس



مطالعات فارماکوکینتیک (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع) بر روی مدل‌های حیوانی انجام می‌گیرد و به این ترتیب، نحوه تجویز مناسب دارو در تحقیقات بالینی مشخص می‌شود. بعنوان مثال اگر دارو از راه خوراکی جذب نشود، شکل وریدی دارو انتخاب می‌شود. اطلاعات فارماکوکینتیک در طراحی آزمایشات مناسب سم‌شناسی نیز مفید می‌باشند.

سم‌شناسی حیوانی

هر ماده شیمیایی جدید، قادر به ایجاد مسمومیت می‌باشد. برای تعیین احتمال بروز عوارض جانبی در انسان، عوارض جانبی ناشی از داروی اصلی و یا هر یک از متابولیت‌های آن، بر روی حیوانات ارزیابی می‌شود. آژانس‌های کنترل دارو، معیارهای دقیقی در رابطه با این برنامه وضع کرده‌اند که عمدتاً بر آزمایش سمیت بر روی پستانداران متکی می‌باشد. به طور

مرحله پیش‌بالینی

اهداف برنامه‌های مرحله پیش‌بالینی باید در جهت مشخص نمودن اثرات فارماکولوژیک داروی جدید با انجام آزمایشات حیوانی، تهیه مدارک کافی از نظر سم‌شناسی در تأیید بی‌خطری بر روی انسان و مشخص نمودن این که دارو را می‌توان براساس استانداردهای قابل قبول از نظر خلوص و پایداری تولید نمود، باشد.

فارماکولوژی حیوانی

آگاهی از نحوه اثر یک داروی جدید، دارای ارزش ویژه اولیه در مصرف بالینی آن دارو می‌باشد. بنابراین، اگر تصور می‌شود که یک ترکیب، جزو داروهای مدر مؤثر بر قوس هنله (Loop diuretic) می‌باشد (مثل فوروزماید)، اطلاعات حیوانی در تأیید مدر بودن دارو، مشخص کردن محل اثر دارو در توبولهای کلیوی و اینکه دارو بر روی کدام یون تأثیر می‌گذارد، جمع‌آوری می‌شوند. تأثیر این دارو بر روی سایر سیستمها (مثلاً سیستم قلبی - عروقی، سیستم عصبی مرکزی) و همچنین تداخل با سایر داروهایی که احتمالاً به طور همزمان تجویز می‌شوند، بررسی می‌شوند. با این بررسیها، حدود مقدار مصرف مؤثر دارو تعیین می‌شود که با توجه به آن می‌توان مقدار مصرف احتمالی دارو در انسان را براساس میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن محاسبه نمود.

■ قبل از دادن پروانه ساخت یک محصول، کلیه اطلاعات پیش‌بالینی و بالینی به طور رسمی بازبینی می‌گردند.

سنتی، این آزمایشات شامل درمان حاد (تا حداکثر ۱۴ روز)، درمان تحت مزمن (تا ۶ ماه) و درمان مزمن (تا ۲۴ ماه) و بررسی اندامها در طول مصرف دارو و پس از مرگ می‌باشد. برای اینکه محاسبات آماری وابسته به دوز در مورد عوارض سمی دارو دارای ارزش باشد، آزمایشات باید بر روی تعداد کافی از حیوانات تحت درمان و شاهد انجام گیرد. برای مشخص کردن اثرات یک داروی جدید بر تولید مثل، توانایی ایجاد آسیبهای ژنتیکی، تومورزایی و تأثیر سیستم ایمنی، تحقیقات

■ علاوه بر نظارت بعد از فروش، پس از مصرف بالینی گسترده یک داروی جدید، آزمایشات بالینی بعدی انجام می‌گیرد.

ویژه‌ای باید انجام گیرد.

انتخاب حیوانات در این آزمایشات، عموماً براساس اثرات فارماکولوژیک بدست آمده از تحقیقات می‌باشد. معمولاً به‌طور تغییرناپذیری از دو گونه حیوانی موش صحرایی و سگ در این آزمایشات استفاده می‌شود. اما اگر مشکوک باشیم که یکی از این دو حیوان، به صورت اختصاصی تحت تأثیر داروی آزمایشی باشد، حیوان دیگر انتخاب می‌شود. بعنوان مثال، قلب سگ، به‌طور ویژه‌ای به داروهای قلبی - عروقی حساس می‌باشد.

ارزش قابل پیش‌بینی آزمایش سم‌شناسی در حیوانات برای انسان، به‌طور واضح زیر سؤال می‌باشد. اگر عوارض جانبی در هر دو گونه حیوانی آزمایش شده دیده شود، احتمال بروز سمیت انسانی بیشتر می‌شود. اگر این عوارض با مقادیری کمتر از ۵ برابر مقدار

پیش‌بینی شده در تحقیقات بالینی ایجاد شود، احتمالاً مراحل تکمیلی تهیه و تولید دارو متوقف خواهد شد. اگر عوارض جانبی با مقادیر خیلی بیشتر از مقدار مصرف احتمالی در انسان بروز کند، پس از مصرف دارو در انسان باید بدن‌بال شناسایی آن عوارض باشیم. اگر متابولیسم دارو در هر دو گونه حیوانی (سگ و موش صحرایی) و انسان، مشابه هم باشد، ارتباط هر نوع سمیت مشاهده شده (یا عدم آن) در این گونه‌ها بیشتر می‌شود. عدم بروز اثرات سمی در حیوانات، بی‌معنی می‌باشد. البته، بعضی از عوارض جانبی مثلاً سندروم oculomuocutaneous ناشی از پراکتولول در بیماران بروز نمی‌کند.

ملاحظات دارویی

قبل از تجویز یک داروی جدید به انسان، برای کسب اطمینان از خوب و مناسب بودن فرمولاسیون، آزمایشات دارویی باید انجام گیرد. در آزمایشات اولیه، برای مشخص نمودن جذب خوراکی دارو، آنرا به شکل محلول یا سوسپانسیون مصرف می‌کنند. از اطلاعات بدست آمده، می‌توان قرص یا کپسول را طراحی نمود. بعضی از داروها به شکل تزریقی و بقیه به صورت پیش‌دارو تجویز می‌شوند. در نهایت، فرمولاسیون باید پایدار و عاری از ناخالصی باشد.

مرحله بالینی

آزمایشات بالینی یک ماده شیمیایی جدید، تمامی آزمایشات در تهیه مدارک در زمینه تأثیر و بی‌خطری دارو در انسان را در برمی‌گیرد. روش آزمایشات بالینی بر روی انسان، بطور سنتی به چهار مرحله تقسیم می‌شود. حدفواصل این مراحل به‌طور

داوطلبین سالم، اطلاعات در مورد فارماکوکینتیک، متابولیسم و فارماکودینامی بدست می‌آید. معمولاً این آزمایشات حدوداً بر روی ۱۰۰ نفر انجام می‌گیرد. این مرحله، شامل برخی از داروها از جمله داروهای سیتوتوکسیک نمی‌باشد.

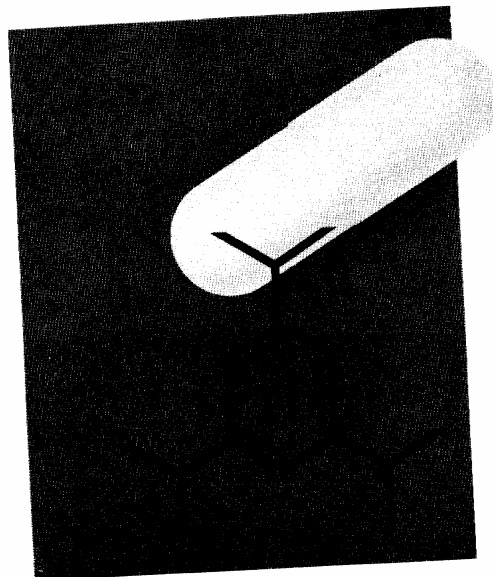
II- برای تأیید و اثبات اطلاعات کینتیک و دینامیک، آزمایشات بالینی بر روی بیمار انجام می‌گیرد. در این مرحله، مدارکی در تأیید تأثیر دارو و تعیین حدود مقدار مصرف احتمالی دارو بدست می‌آید. در این مرحله، تا ۵۰۰ بیمار تحت درمان دارویی قرار می‌گیرند.

III- این مرحله شامل آزمایشات درمانی رسمی برای اثبات تأثیر دارو و تهیه مدارکی در مورد بی‌خطری دارو می‌باشد. این آزمایشات بر روی ۳۰۰۰-۱۰۰۰ بیمار انجام می‌گیرد. پس از انجام این مرحله، جهت کسب مجوز فروش دارو، کلیه اطلاعات پیش بالینی، دارویی و بالینی به صورت یک درخواست به اداره کنترل دارو ارائه می‌شود.

IV- این مرحله شامل نظارت پس از فروش برای اثبات بی‌خطری دارو در طولانی مدت می‌باشد. این مرحله، دهها یا صدها هزار بیمار را در سراسر جهان دربرمی‌گیرد.

مرحله پس از ثبت

علاوه بر نظارت بعد از فروش، پس از مصرف بالینی گسترده یک داروی جدید، آزمایشات بالینی بعدی انجام می‌گیرد. این آزمایشات (که گاهی بعنوان بررسیهای مرحله V نام برده می‌شود)، برای ارزیابی تأثیر و بی‌خطری داروی جدید نسبت به سایر داروهای موجود در بازار و کشف موارد مصرف جدید این دارو،



مشخص از همدیگر مجزا نیست و این مراحل، از مصرف مقادیر واحد در تعدادی از داوطلبین سالم تا تجویز طولانی مدت در هزاران بیمار، به صورت یک روند مداوم می‌باشد. تمامی این تحقیقات و آزمایشات بالینی (به استثنای آزمایشات بر روی افراد داوطلب در بعضی کشورها مثل انگلیس) نیازمند کسب مجوز از اداره کنترل دارو می‌باشد و به این ترتیب می‌توان این آزمایشات را به طور دقیق کنترل کرد. مرحله بالینی، طولانی (۱۰-۵ سال) و پیچیده می‌باشد. شرح این چهار مرحله در پائین آمده است:

I- با انجام آزمایشات فارماکولوژی بالینی بر روی

■ قبل از تجویز یک داروی جدید به انسان، برای کسب اطمینان از خوب و مناسب بودن فرمولاسیون، آزمایشات دارویی باید انجام گیرد.

انجام می‌گیرد. در این موقع فرمولاسیون مجدد، به منظور امکان تجویز یک برنامه درمانی مناسبتر و صحیحتر انجام می‌گیرد.

قوانین دولتی

اولین قوانین فراگیر در کنترل دارو در ایالات متحده توسط اداره تجویز دارو و غذا (FDA) در سال ۱۹۳۷ بدنبال فاجعه ناشی از سولفانیلامید و در اروپا در سال ۱۹۶۰-۶۱ بدنبال فاجعه ناشی از تالیدومید وضع گردید. اداره کنترل دارو در تمامی کشورهای توسعه یافته و بعضی کشورهای در حال توسعه وجود دارد. هدف این ادارات تضمین عرضه داروهای مؤثر و بی‌خطر می‌باشد. این عمل با دادن پروانه ساخت و یا ثبت داروهای جدید بدست می‌آید.

تولیدکنندگان دارو نیازمند آگاهی از اطلاعاتی که احتمالاً مسئولین را در دادن پروانه ساخت متقاعد می‌سازد، می‌باشند. این موضوع باعث انتشار جداول راهنما شده است. در انگلیس انجام آزمایشات بر روی بیماران، مستلزم داشتن گواهینامه آزمایشات بالینی (CTC)^(۱) یا گواهینامه معافیت از آزمایشات بالینی (CTX)^(۲) می‌باشد. قبل از دادن پروانه ساخت یک محصول، کلیه اطلاعات (پیش بالینی و بالینی) به‌طور رسمی بازبینی می‌گردند.

هر یک از کشورهای اروپایی در مورد درخواست پروانه ساخت دارو، جدول راهنمای مخصوص به خود دارند. اقداماتی برای استاندارد کردن آنها در حال انجام است. حتی در حال حاضر کسب پروانه ساخت در دو یا چند کشور از اعضای جامعه اروپا (EC)^(۳) با یک درخواست امکان‌پذیر است. در حال حاضر در جامعه اروپا کمیته‌ای جهت بررسی فرآورده‌های

بیوتکنولوژیک وجود دارد که ممکن است بعداً بعنوان تنها کمیته مرجع در اروپا برای دادن پروانه ساخت دارو در تمامی کشورهای عضو این جامعه عمل نماید. این خواسته‌ها، کسب پروانه ساخت یک دارو را به یک روند طولانی مدت و پیچیده تبدیل کرده است. اقداماتی در حال انجام است تا با همکاری بعضی صنایع داروسازی و مراجع صدور پروانه، زمان لازم جهت تولید و تأیید دارو کوتاه گردد.

در حال حاضر می‌توان از اطلاعات بدست آمده در اروپا و ایالات متحده به‌طور مشترک استفاده نمود. این امر با ایجاد GLP^(۴) و GCP^(۵) استاندارد توسط آژانسهای اروپایی و FDA به تحقق پیوسته است.

نتیجه‌گیری

هزینه کشف و تولید یک داروی جدید، در حدود ۱۰۰ میلیون پوند بوده و انجام آن بیش از ۱۰ سال طول می‌کشد. این روند پیچیده بوده و شامل گروهی از افراد می‌باشد که در مشخص کردن اختصاصات داروی جدید و تهیه اطلاعات برای متقاعد نمودن اداره کنترل دارو در مورد بی‌خطری و تأثیر دارو، با هم همکاری می‌کنند. اقداماتی در حال انجام است تا این روش در سراسر اروپا و ایالات متحده به صورت استاندارد درآید.

زیرنویسها:

- 1- Clinical Trials certificate
- 2- Clinical Trials Exemption certificate
- 3- European Community
- 4- Good Laboratory practices
- 5- Good clinical practices.

مآخذ:

Harry, J. Discovery and development of a new drug. *Medicine digest*, 18 (8), 21-25, 1992.