

نگاهی دیگر به مطالعات قراردادی در داروسازی

دکتر بهنام اسماعیلی

متابولیسم و دفع داروها را نیز به سایر شرکت‌های فعال در این زمینه محول کنند. Covance، Inveresk، Quintiles و Systems Bioanalytical شاید نام‌های شناخته شده‌ای نباشند ولی از جمله معروف‌ترین شرکت‌هایی هستند که به طور تخصصی در امر انجام مطالعات ADME/T یا Elimination/Toxicology یا Absorption، Digestion، Metabolism فعالیت می‌کنند. ADME/T مرحله حساسی در کشف و ارزیابی یک داروی جدید است و شرکت‌های داروسازی بسیار علاقه‌مندند با عبور از این مرحله هر چه زودتر داروی خود را به مرحله نهایی مطالعات برسانند. فشار ناشی از رقابت ژنریک‌سازان، شرکت‌های بزرگ داروسازی را مجبور ساخته است تا انجام این مطالعات را جهت کوتاه‌تر شدن زمان تهیه یک داروی جدید، به شرکت‌های مجرب واگذار کنند. ADME/T

گرچه طی چند شماره اخیر نشریه رازی به مبحث چگونگی روند و شکل‌گیری انجام مطالعات قراردادی در داروسازی پرداخته‌ایم ولی گسترش روزافزون این مقوله هر بار جنبه‌های جدیدی را جهت بررسی و کنکاش می‌گشاید. امروزه علاقه شرکت‌های معظم داروسازی به واگذاری انجام مطالعات کشف و تهیه داروهای جدید به شرکت‌ها و مراکز تحقیقاتی امری بدیهی است ولی شرکت‌های داروسازی علاقه‌مند هستند که مراحل پایانی انجام مطالعات بالینی را خود و یا در شرکت‌هایی که کاملاً به آن‌ها شناخت داشته و مطمئن هستند، انجام دهند. این مساله موجب شده است که رشد انجام مطالعات قراردادی در مراحل پیش‌بالینی از سرعت بیشتری بهره‌مند شود. شرکت‌های داروسازی تمایل دارند مراحل انجام مطالعات مربوط به جذب،

به طور مثال، یکی از این شرکت‌ها یعنی SRI International قراردادی با انستیتو بهداشت روانی آمریکا امضا کرده است که شامل انجام مطالعات فارماکوکینتیک و پیش‌بالینی کلیه داروهایی است که بر روی دستگاه عصبی مرکزی و مغز تاثیرگذارند. این طرح ۶ میلیون دلاری دربرگیرنده کلیه ترکیباتی است که در مراکز دانشگاهی و مستقل از شرکت‌های داروسازی تهیه می‌شوند و مدت آن نیز پنج سال است.

وظایف SRI طی این مدت انجام مطالعات توکسیکولوژی، فارماکوکینتیک، تعیین مقدار مصرف، روش‌های آنالیز و ... است. در حال حاضر، شرکت‌های انجام دهنده مطالعات قراردادی در داروسازی برآنند که سرمایه‌گذاری عمده‌ای در زمینه مطالعات ADME/T انجام دهند و یا این بخش را که به TOX Services معروف است هر چه بیشتر گسترش دهند.

■ مطالعات پایداری در داروسازی

انجام مطالعات پایداری دارو (Stability) بخشی مهم از مراحل تولید و عرضه هر دارو محسوب می‌شود. همکاران شاغل در صنعت به خوبی با این مرحله از مطالعات مربوط به داروها و نیز روش انجام این مطالعات و چگونگی تجزیه و تحلیل نتایج حاصل آشنا هستند. ادامه این مطلب حاوی اطلاعاتی کلی در این زمینه برای همکارانی است که در صنعت شاغل نیستند.

مطالعات مربوط به پایداری هر دارو و نتایج

تنها مرحله‌ای در کشف داروهای جدید است که واگذاری انجام آن به سایر شرکت‌های مستلزم دادن اطلاعات گسترده در زمینه نحوه عملکرد و یا اثربخشی دارو نبوده و خطر افشای اطلاعات پنهانی را به حداقل می‌رساند.

تعداد زیاد مولکول‌های جدید در دست تحقیق و مطالعه که بایستی قبل از ورود به هر گونه مطالعه بالینی گسترده از نظر ADME/T مورد مطالعه قرار گیرند، اهمیت این بخش از مطالعات قراردادی را به طور قابل توجهی بیشتر کرده است.

از طرف دیگر گستردگی مطالعات ADME/T طی چند سال اخیر و الزام شرکت‌ها به انجام این مطالعات باعث شده است که بسیاری از شرکت‌های داروسازی به جای سرمایه‌گذاری در فراهم کردن امکانات مورد نیاز از طریق انجام مطالعات قراردادی فایل‌های ثبت خود را کامل کنند.

به طور مثال، علاوه بر مسایل جذب و دفع و متابولیسم، امروزه یک داروی جدید بایستی از نظر توکسیکولوژی نیز مورد بررسی قرار گیرد که این خود مستلزم مثلاً انجام مطالعات نوروتوکسیکولوژی، روندهای التهاب‌زایی، اثرات تنفسی و نیز اثرات سمی در گروه‌های سنی مختلف است. هر کدام از این مقولات امکانات و دانش خاصی را می‌طلبد.

شرکت‌های فعال در زمینه مطالعات ADME/T حیطه فعالیت خود را گسترش داده و علاوه بر انجام این مطالعات برای شرکت‌های داروسازی، در انجام طرح‌های تحقیقاتی مراکز دانشگاهی و دولتی نیز مشارکت می‌کنند.

حاصل از آن از مهم ترین عواملی است که موجب پذیرش مثبت و اجازه فروش هر دارو توسط مقامات بهداشتی هر کشور می شود. نتیجه مستقیم این مطالعات تعیین تاریخ مصرف دارو است که از نکات مهم مربوط به هر دارو محسوب می شود. میزان پایداری هر دارو به دو دسته عوامل مختلف بستگی دارد که عبارت اند از: عوامل محیطی از قبیل دما، رطوبت، نور و عوامل درونی داروی ساخته شده مانند خواص فیزیکوشیمیایی مواد اولیه دارویی، مواد جانبی، شکل دارویی، فرایند ساخت، ظروف و مواد بسته بندی.

برابر قوانین مصوب FDA، آزمون های مربوط به پایداری هر دارو در سال اول هر ۳ ماه یکبار، در سال دوم هر ۶ ماه یکبار و برای سال های بعد سالانه یکبار انجام می گیرد. مطالعات پایداری بایستی شامل کلیه خصوصیات و ویژگی هایی از دارو شود که نسبت به هر گونه تغییر در محیط نگهداری آن حساس بوده و این گونه تاثیرات می توانند بر کیفیت، اثربخشی و میزان سلامت و بی خطری داروها اثر گذارند. کلیه وجوه شیمیایی، فیزیکی، بیولوژیکی و میکروبیولوژیکی دارو بایستی در مطالعات پایداری مدنظر قرار گیرند. اعتبار و صحت روش های به کار رفته در مطالعات بالینی نیز بایستی مرتباً بررسی شوند. مطالعات بالینی باید حداقل روی سه بیج از دارو و به طور هم زمان انجام شود تا حداکثر اطمینان از صحت نتایج حاصل به دست آید. مطالعات پایداری به سه گونه انجام می شوند:

۱- مطالعات پایداری طولانی مدت (Realtime)

یا Long-term): ارزیابی خصوصیات دارو در طول مدت تاریخ انقضا دارو تا از درستی مدت انقضا دارو در شرایط نگهداری آن اطمینان حاصل شود.

شرایط در نظر گرفته شده برای این مطالعات برای مناطق مختلف ممکن است متفاوت باشند ولی معمولاً خصوصیات دارو طی مدت ۱۲ ماه در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۶۰ درصد و یا دمای ۳۰ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی 5 ± 65 درصد مورد بررسی قرار می گیرد.

۲- مطالعات پایداری میان مدت (Intermediate): این گونه مطالعات زمانی انجام می شوند که مطالعات پایداری بلندمدت در شرایط ۲۵/۶۵ انجام گیرد و یا نتایج حاصل از ۶ ماه اول مطالعات پایداری تشدید شده تغییرات قابل توجهی را نشان دهد. مطالعات پایداری میان مدت برای حداقل ۶ ماه و در شرایط $5 \pm 30/65$ صورت می پذیرد.

۳- مطالعات پایداری در شرایط تشدید شده (Accelerated): این دسته مطالعات که به نام Forced Degradation Studies نیز معروف هستند که به منظور افزایش میزان تغییرات شیمیایی و فیزیکی دارو در شرایط غیر طبیعی نگهداری و تاثیرات آن انجام می شود. بدین وسیله می توان از چگونگی وضعیت دارو در شرایط نگهداری نامناسب و یا اثرات شرایط غیرمطلوب محیطی از قبیل دما و رطوبت در زمان حمل آگاه شد.

مطالعات پایداری تشدید شده برای مدت حداقل ۶ ماه و در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد و

جدول ۱ - اهداف اصلی انجام مطالعات پایداری

Objective	Type of Study	Use
To select adequate formulations and container-closure systems	Accelerated	Development of the product
To determine shelf-life and storage conditions	Accelerated and longterm	Development of the product and of the registration dossier
To substantiate shelf-life	Long-term	Registration dossier
To verify that no changes have been introduced in the formulation or manufacturing process that can adversely affect the stability of the product	Accelerated and longterm	Quality assurance in general, including quality control

انجام مطالعات پایداری بر روی هر شکل دارو از نظر میلی گرم و هم چنین بسته بندی های مختلف آن الزامی است.

وجود چنین مقرراتی موجب می شود که پس از گذشت چند سال هر شرکت داروسازی با انبوهی از نمونه ها و نتایج حاصل از مطالعات پایداری مواجه شده و انجام چنین مطالعاتی با گسترش سطح فعالیت و تولیدات عملاً وقت، فضا و نیروی زیادی را بطلبد. این امر موجب شده است که انجام مطالعات پایداری به صورت قراردادی و توسط شرکت های خاص واجد شرایط برای این امر روز به روز گسترش یابد. مسائلسات پایداری فرآورده های بیوفارماسیوتیکال از داروهای مرسوم پیچیده تر و روش های روزآمدتری می طلبد، زیرا داروهای بیولوژیک ذاتاً از پایداری کمتری نسبت به سایر داروها برخوردار هستند. به نظر می رسد شرکت های دارای تکنولوژی و امکانات لازم برای انجام مطالعات پایداری فرآورده های بیولوژیک از آینده درخشانی در بازار جهانی دارو بهره مند شوند.

رطوبت نسبی حدود ۷۵ درصد انجام می گیرد. گرچه این شرایط ممکن است در کشورهای مختلف متفاوت باشند. برای داروهای یخچالی مطالعات پایداری در دوره ۶ ماهه و در شرایط $25/60 \pm 5$ صورت می پذیرد.

در جدول شماره یک که در واقع از گزارش فنی یا Technical report شماره ۸۶۳ سازمان بهداشت جهانی گرفته شده است، اهداف و نتایج مورد نظر از مطالعات پایداری ذکر شده مورد بررسی قرار گرفته اند. همان طور که گفته شده شرایط و دستورالعمل انجام مطالعات پایداری ممکن است در هر کشور و حتی بین شرکت های داروسازی مختلف بر اساس عوامل متعدد با یکدیگر متفاوت باشند. حتی ممکن است یک شرکت برای یک محصول واحد مطالعات پایداری را در دو شرایط متفاوت انجام دهد که این امر به محل ارسال و مصرف دارو و وضعیت آب و هوایی آن برمی گردد.

برابر دستورالعمل مورد استفاده در امریکا و کانادا مطالعات پایداری بایستی بر روی سه بچ اول از هر بار تولید یک دارو انجام شود و