

فرآیندهای نهفته در تولید یک داروی جدید

کنترلی، این روند به یک پروسه دراز مدت و پر خرج تبدیل شده است بطوری که هزینه اولیه تولید یک داروی جدید به طور متوسط به حدود ۹۰ میلیون دلار میرسد. دلیل عمده این هزینه بالا اینست که از هر ۱۰۰۰۰ - ۵۰۰۰ ماده‌ای که جهت تست و ارزیابی انتخاب می‌شوند، آخر الامر فقط یکی به صورت فرآورده دارویی جدید مورد تأیید قرار گرفته و وارد بازار مصرف می‌شود. دلیل این امر وجود قوانین و ضوابط بسیار دقیقی است که براساس آن داروی بالقوه باید ارزیابی گردد، و در این زمینه اکثر کشورهای پیشرفته صنعتی دارای سازمانهای مخصوصی جهت نظارت بر این امر می‌باشند که در این میان سازمانهای کنترل دارویی ژاپن و آمریکا دارای مقررات سخت‌تری هستند. تاریخچه کنترل فرآورده‌های دارویی در آمریکا بر میگردد به سال ۱۹۰۶ که برای اولین بار سازمان غذایی و دارویی (FDA) قانونی را جهت کنترل کیفی داروها به تصویب رسانید. این قانون اهمیت و تأکید بر خالص بودن داروی مصرفی داشت و هیچگونه

در پنجاه سال گذشته ما شاهد ورود داروهای متعددی جهت درمان اختلالات گوناگون در بازار مصرف دارویی بوده‌ایم. این داروها باعث پیشرفت قابل توجهی در درمان انواع بیماریها و مخصوصاً "بیماریهای صعب‌العلاج گردیده‌اند.

دلایل عمده این پیشرفت، بالا گرفتن روند پژوهش در زمینه شناخت بیماریها و همچنین کشف داروهای جهت درمان این بیماریها می‌باشد. پیشرفتهای تکنولوژی، رشد اقتصادی و توسعه چشمگیر کمپانی‌های دارویی نیز سهم بسزایی در کشف و تولید داروهای جدید داشته‌اند. از طرف دیگر همکام با این پیشرفتهای، تغییرات عمده‌ای در زمینه ارزیابی و کنترل داروها صورت پذیرفته است. امروزه در اکثر کشورها مخصوصاً آمریکا، اروپای غربی و ژاپن قوانین خاص و مدونی جهت ارزیابی داروها وجود دارد که با قرار دادن انواع فیلترهای

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

محدودیتی از نظر میزان اثر بخشی دارو، عوارض جانبی و سمی دارو در آن پیش‌بینی نشده بود. از این زمان تا سال ۱۹۳۸، بطور کلی فقط تعداد معدودی داروی جدید جهت

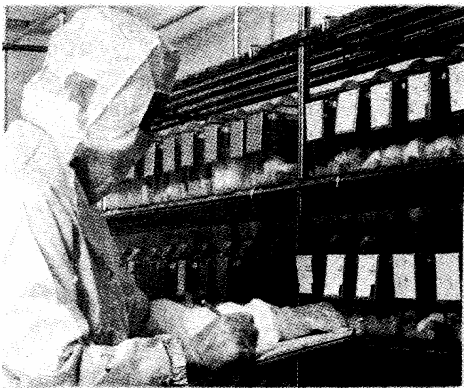
● در بسیاری موارد ممکن است بعد از تأیید و در حین مصرف گسترده داروئی در بیماران، اثرات فارماکولوژیک - درمانی جدیدی از آن کشف و لذا داروی موجود اندیکاسیونهای دیگری نیز پیدا نماید.

استفاده در بیماران به بازار مصرف معرفی شدند. در دهه ۱۹۳۰ با کشف سولفونامیدها و مصرف آن در بیماران، تعدادی دچار مسمومیت و مرگ گردیدند که علت این امر را مصرف دی‌اتیلن‌گلیکول به عنوان حلال بهمراه سولفا - نامیدها تشخیص دادند. بروز این مسئله باعث شد که FDA مقررات جدید و سخت‌تری را وضع نماید، و مقرر شد که دارو قبل از مصرف در انسان در حیوانات آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته و عوارض جانبی و سمی آن مشخص شود، اما هنوز دارو بدون تأیید FDA می‌توانست وارد بازار مصرف گردد. این روال تا سال ۱۹۶۲ یعنی تا زمان بروز تراژدی تالیدومید (در اروپا) ادامه داشت. مشخص شدن اثرات ترانوتونیک این دارو در بین هزاران نوزاد متولد شده از خانمهایی که در طی بارداری از این دارو استفاده نموده بودند باعث شد که در آمریکا و قانونهای مشابه دیگری در اروپا

وضع گردد. در این قوانین مقرر گردید که قبل از استفاده دارو در انسان، اثرات فارماکولوژیک و توکسیکولوژیک آن طبق ضوابط و پروتکل‌های مشخصی به طور مفصل ارزیابی و مشخص شده و سپس کلیه اطلاعات موجود جهت بررسی به FDA ارائه گردد، و فقط بعد از تأیید FDA است که دارو می‌تواند وارد بازار مصرف گردد. بعداً هم در سالهای ۱۹۷۰ و ۱۹۸۴ متمم‌های تکمیلی به قوانین فوق اضافه گردید.

امروزه کشف، تأیید و ورود یک داروی جدید به بازار مصرف، در چهارچوب این قوانین صورت می‌گیرد. بطور کلی امروزه مولکولهای جدید دارویی به یکی از سه طریق زیر مورد شناسایی اولیه قرار گرفته و کاندیدایی برای آزمایشات بعدی می‌شوند.

۱- ایجاد تغییراتی در یک مولکول دارویی شناخته شده. مثلاً "با ایجاد تغییراتی بر روی ساختمان مرفین انواع داروهای ضد درد مخدر و همینطور آنتاگونیستهای آنرا تهیه نموده‌اند.

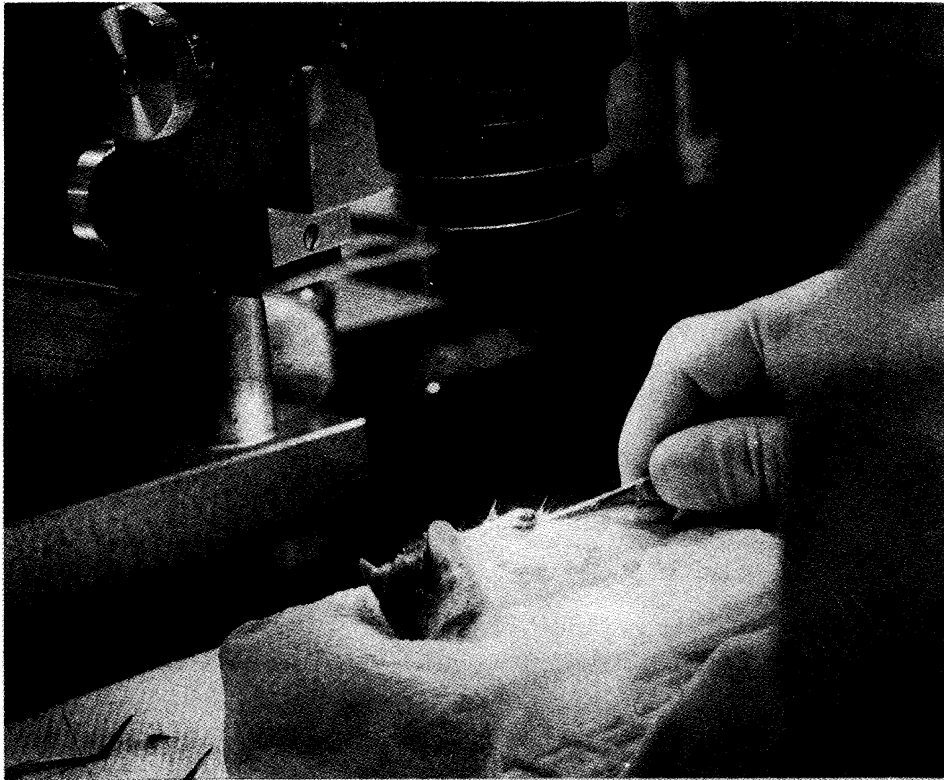


۲- ارزیابی فارماکولوژیک ترکیبات طبیعی مثل الکلوئیدهای مختلف گیاهی و یا ارزیابی در سال ۱۹۶۲، قانون HARRIS - KEFAUVER آنتی‌باکتریال تولیدات و محصولات تخمیری میکروارگانیسم‌ها جهت استفاده به عنوان

آنتی بیوتیک .

۳- طراحی مولکولهای دارویی براساس یافته‌های پاتوفیزیولوژیک . مثلا " با شناسایی ساختمان آنزیمی خاص ، مولکول شیمیائی را که بتواند این آنزیم را مهار نماید طراحی و سنتز می نمایند

اندیکاسیونهای مصرفی دیگری نیز پیدا نماید . بهرحال صرف نظر از اینکه مولکول جدید از طریق کدام یک از سه روش فوق تهیه شده باشد ، در مرحله اول با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و مدل‌های مختلف ارزیابی اثر عمده



و یا اینکه با شناسایی گیرنده‌ای خاص مثل گیرنده H_2 هیستامین و نقش آن در ترشح اسید ، مولکول دارویی را که توانایی انسداد آنرا داشته باشد طراحی و سنتز می نمایند (سایمتیدین) .

البته علاوه بر موارد فوق ، در بسیاری موارد ممکن است بعد از تأیید و درحین مصرف گسترده دارویی در بیماران ، اثرات فارماکولوژیک - درمانی جدیدی از آن کشف و لذا داروی موجود

فارماکولوژیک آنرا مشخص می نمایند. در مرحله بعد ، آزمایشات در سطح عضو ، سلول و نهایتاً " مولکول انجام می گیرد تا پارامترهایی چون تمایل (affinity) ، سطح اثربخشی (Efficacy) و اختصاصی بودن اثر (Selectivity) مولکول جدید مشخص گردد . مثلا " یک α_1 بلوکر جدید را از نظر تمایل و سطح اثربخشی با α_1 بلوکرهاى موجود (مثل پرازوسین) مقایسه می نمایند ، و سپس جهت

از طریق خوراکی بی‌اثر باشد، در اینجا مسئله جذب دارو و یا فراهمی زیستی (Bioavailability) آن مطرح و مورد سؤال قرار می‌گیرد. لذا در اینجا ساختمان شیمیایی دارو باید به نحوی تغییر یابد که



فرآورده خوراکی آن قابل جذب و رسیدن به جریان سیستمیک و ایجاد اثر فارماکولوژیک باشد، و یا اینکه اگر دارو عوارض مرکزی ناگواری دارد در اینجا بالعکس تغییرات در جهت کاهش لیپوفیلیسیته و توانایی عبور آن از سد خونی - مغزی خواهد بود. این عمل ممکن است بارها و بارها تکرار گردد تا آخرالامر مولکول جدید به عنوان یک داروی بالقوه به مراحل بعدی آزمایشات راه یابد. در این مرحله مولکول جدید از نظر اثرات سمی و یا درجه اطمینان مورد آزمایشات متعدد توکسیکولوژی قرار می‌گیرد.

از جاییکه هیچ ترکیب شیمیایی یا حتی ماده طبیعی خالی از خطر نیست و با مقادیر زیاد هر ماده‌ای سمی است، لذا در این آزمایشات درجه سمیت مولکول جدید تعیین و مشخص میگردد. بسته به اینکه مولکول جدید چه نوع کاربرد درمانی خواهد داشت و یا اینکه مصرف آن به صورت حاد یا مزمن خواهد بود، این آزمایشات ممکن است قدری متفاوت باشند.

مشخص شدن انتخابی بودن اثر آن، اثرات آنتاگونیستی (و یا احتمالاً آگونیستی) آن بر روی سایر گیرنده‌های آدرنژیک (β_1 ، β_2 و α_2) را مورد ارزیابی قرار می‌دهند. این α_1 بلوکر جدید را که بالقوه یک داروی ضد فشار - خون می‌باشد، از طرق مختلف (خوراکی - تزریقی) بصورت ۷/۷۵ عدد در حیوانات آزمایشگاهی بکار می‌برند تا سقف اثربخشی، مدت اثر و همچنین اثرش بر روی سایر پارامترهای قلبی - عروقی مثل ضربان قلب و غیره مشخص گردد. اگر در این مرحله نیز مولکول جدید دارای فعالیت قابل توجه و رضایت بخشی باشد در مرحله بعد جهت مشخص شدن اثرات آن بر روی سایر ارگانها و سیستمهای بدن، مثل دستگاه تنفسی، گوارشی، سیستمهای اندوکراین و اعصاب مرکزی مطالعه می‌نمایند. لیست آزمایشات لازم جهت ارزیابی فارماکو - لوژیک این دارو در جدول شماره ۱ آمده است.

چنانچه دارو در یکی از مراحل فوق دچار

● مرحله آزمایشات سم‌شناسی بسیار وقت گیر و پرخرج می‌باشد، طوری که برای هر دارو حدوداً ۴۰ میلیون دلار هزینه صرف میشود.

اشکالاتی باشد از طریق ایجاد حداقل تغییرات ممکنه در ساختمان شیمیایی آن، در صدد رفع اشکال برآمده و کلیه مراحل ذکر شده را مجدداً تکرار می‌نمایند. مثلاً اگر مولکول جدید از طریق مصرف تزریقی مؤثر بوده ولی

روند کلی این آزمایشات در مورد اکثر داروها به قرار زیر می باشد:

۱ - مسمومیت حاد (acute toxicity): در اینجا حداکثر دوزی را که حیوانات

● قبل از ارزیابی دارو در انسان، متخصصین داروسازی صنعتی دارو را به نحو مطلوب بصورت فرآورده های مختلف خوراکی، تزریقی و غیره فرموله می نمایند.

آزمایشگاهی می توانند تحمل نمایند و همینطور دوزی از دارو که باعث مرگ ۵۰ درصد از این حیوانات می شود (LD₅₀) را مشخص نموده و با دوز درمانی آن مقایسه می نمایند. هرچقدر اختلاف این دو، یعنی اختلاف دوز کشنده و دوز درمانی بیشتر باشد دارو از درجه امنیت یا ایندکس درمانی بالاتری برخوردار است.

۲ - مسمومیت تحت حاد (subacute toxicity): در این مرحله سه دوز از دارو را یا فاصله معین به حیوانات مورد نظر داده و اثرات دارو بر پارامترهای مختلف خون (CBC، اسیداوریک، لیپیدها، قند و...) را آنالیز و مورد مطالعه قرار می دهند. پس از اتمام این آزمایشات که حدود ۶ ماه طول می کشد حیوانات را اتوپسی نموده و بافتها و ارگانهای مختلف بدن را از نظر نشانه های مسمومیت و اثرات جانبی بررسی می نمایند.

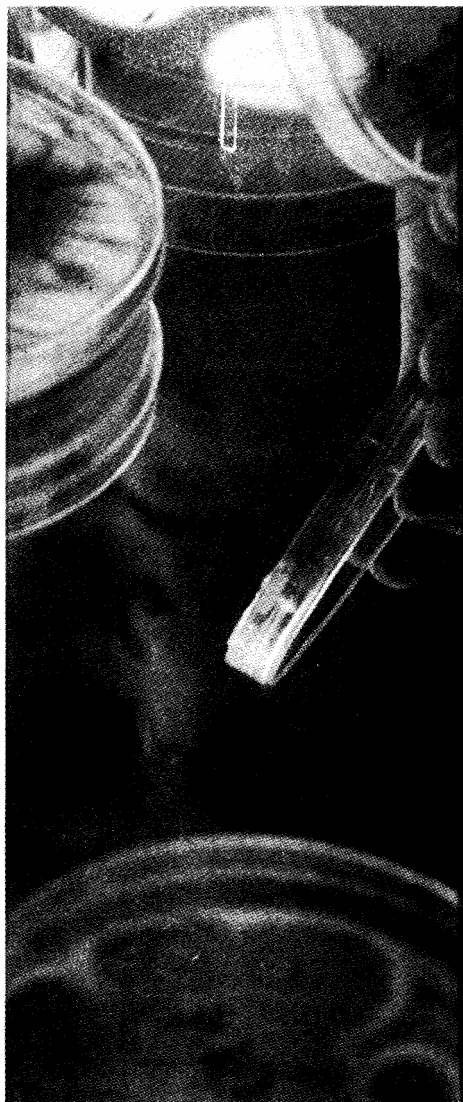
۳ - مسمومیت مزمن (chronic toxicity): در این مرحله دارو را برای مدت یک تا دو سال به صورت مزمن تجویز می نمایند و مجدداً

کلیه آزمایشات خون شناسی و بافت شناسی را تکرار می نمایند. این مرحله معمولاً برای داروهایی که در بعد بالینی به صورت مزمن استفاده خواهند شد اهمیت بیشتری دارد. همزمان با آزمایشات فوق مسائل دیگری چون اثر دارو بر ارگانهای جنسی، تولیدمثل، سرطان زایی و موتاژنسیته مورد بررسی دقیق قرار می گیرند. مرحله آزمایشات سم شناسی بسیار وقت گیر و پرهزینه می باشد، طوری که برای هر دارو حدوداً ۴۰ میلیون دلار هزینه صرف می شود. در پایان آزمایشات سم شناسی، در صورت مساعد بودن نتایج، کلیه اطلاعات بدست آمده جهت بررسی و اخذ مجوز به سازمانهای دارویی ارائه شده. در صورت تأیید اجازه لازم جهت ارزیابی دارو در انسان صادر می گردد. در حالیکه آزمایشات سم شناسی مبین خوبی جهت مشخص شدن درجه سمیت داروست، اما ازجائیکه این مطالعات در حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته اند لذا به یقین نمی توان گفت که در انسان نیز دارو غیر سمی و امن خواهد بود. لذا در مرحله بعد دارو

● همراه با ارزیابی اثر بالینی، کینتیک دارو نیز در آزمایشات مورد مطالعه قرار گرفته و با ربط این دو، دوزاژ دارو را تعیین می نمایند.

به طور محدود در انسان مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. البته قبل از ارزیابی دارو در انسان، متخصصین داروسازی صنعتی دارو را به نحو مطلوب به صورت فرآورده های مختلف

یعنی فرد داوطلب از مصرف داروی جدید آگاهی خواهد داشت. اینجا اولین مرحله‌ای است که اثربخشی و عوارض جانبی و به طور



کلی مشکلات مربوط به مصرف دارو در انسان مشخص می‌شود. در مطالعات سم‌شناسی که در حیوانات صورت می‌گیرد بی‌بردن به بعضی از عوارض جانبی مثل سردرد، سرگیجه، ضعف،

خوراکی، تزریقی و غیره فرموله می‌نمایند. مرحله ارزیابی دارو در انسان تحت شرایط و قوانین خاص در افراد سالم داوطلب و بیماران داوطلب صورت می‌گیرد. طراحی و انجام این مرحله بسیار دقیق و با همکاری و حضور متخصصین مختلف از جمله پزشکان متخصص، فارماکولوژیست‌های بالینی، متخصصین آمار

● پس از تأیید، دارو ممکن است که موارد مصرف دیگری نیز پیدا کند و یا عوارض جدیدی برای آن پیدا شده و در نتیجه منجر به صدور رأی منع مصرف و لغو پروانه فروش دارو گردد.

و برحسب نیاز بعضی متخصصین دیگر صورت می‌گیرد. برای انجام این کار معمولاً "تمامی کشورهای پیشرفته دارای پروتوکل‌های مدون و ضوابط خاص قانونی می‌باشند. در این مرحله اثر درمان دارو را با دارونما (Placebo) و همچنین با یکی از داروهای موجود در آن زمینه به روشهای مختلف از جمله blind Double و Cross over نخست در افراد سالم و سپس در بیماران مقایسه می‌نمایند. همراه با ارزیابی اثر بالینی، کینتیک دارو نیز در این آزمایشات مورد مطالعه قرار گرفته و با ربط این دو، دوزاژ دارو را تعیین می‌نمایند. مراحل مختلف ارزیابی بالینی را به چهار فاز تقسیم‌بندی می‌نمایند. فاز ۱ را معمولاً در متابولیزم و دفع، عوارض جانبی آنی و تعیین دوزاژ و به صورت باز انجام می‌دهند،

پژوهشگران علوم دارویی و پزشکان تجویز کننده دارو صورت می‌پذیرد که این امر منجر به گزارش و چاپ مقالات متعدد در مورد دارو میگردد. این مرحله یعنی مرحله بعد از کسب

● از هر ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ ماده‌ای که جهت آزمایش و ارزیابی انتخاب میشوند، آخرالامر فقط یکی به صورت فرآورده دارویی جدید مورد تأیید قرار گرفته و وارد بازار مصرف میشود.

مجوز را فاز ۴ می‌نامند و در این مرحله ممکن است که بعضاً "اثرات جدید فارماکولوژیک - درمانی دارو و یا حتی عوارض جانبی نادر آن تدریجاً گزارش و تأیید شوند، و در نتیجه احتمال دارد که دارو موارد مصرفی دیگری نیز پیدا کند یا بالعکس گزارشات فاز ۴ ممکن است منجر به صدور رأی منع مصرف و لغو پروانه فروش دارو گردد.

علیرغم تمامی مشکلات موجود در ارزیابی و عرضه یک داروی جدید، آمار نشان می‌دهد که در ۵ سال گذشته حدوداً "۲۵۰ داروی جدید به بازار مصرف عرضه گردیده است که بدون شک دلایل عمده این امر سرمایه‌گذاری‌های هنگفت کمپانی‌های دارویی در زمینه‌های تحقیقاتی جهت ساخت داروهای جدید، بهره‌گیری از تکنولوژی پیشرفته و همزمان افزایش روزافزون سودهای ناشی از فروش این داروها می‌باشد.

خستگی، بی‌خوابی، اختلالات گوارشی و اختلالات پوستی امکان‌پذیر نیست و فقط مصرف دارو در انسان است که این عوارض را مشخص می‌نماید. سپس در فاز ۲ برای اولین بار دارو را در تعداد معدودی (معمولاً ۵۰ نفر) از بیماران استفاده می‌کنند و اثرات آنرا با دارو-نما و یک داروی استاندارد می‌سنجند. هدف اصلی در این فاز تعیین میزان اثربخشی دارو و مشاهده عوارض جانبی آن در بیماران می‌باشد. این فاز معمولاً "به صورت Single blind صورت می‌گیرد. بدین صورت که بیماران را به سه گروه تقسیم نموده و بدون اطلاع آنان، یک گروه داروی مورد آزمایش، گروه دیگر داروی استاندارد و گروه سوم دارونما دریافت می‌دارند. سپس نتایج بدست آمده را مقایسه می‌نمایند. در فاز ۳ دارو را در سطحی گسترده‌تر و معمولاً "در چند هزار بیمار به صورت Double blind مورد ارزیابی قرار می‌دهند. در اینجا هدف تأیید نتایج فاز ۱ و ۲ و مشاهده و تشخیص عوارض جانبی نادر دارو می‌باشد.

بعد از طی این مراحل کلیه اطلاعات موجود در مورد دارو اعم از خصوصیات شیمیائی، فرمولاسیون، فارماکولوژی پایه، سم‌شناسی و فارماکولوژی بالینی جهت بررسی به سازمان دارویی کشور مربوطه (مثلاً "FDA در آمریکا) ارائه میگردد. این بررسی ممکن است سه سال یا بیشتر طول بکشد. در صورت مورد تأیید قرارگرفتن دارو، کمپانی دارویی سازنده آن اجازه لازم جهت فروش آنرا دریافت می‌دارد و از این به بعد پزشکان مجاز به تجویز این داروی جدید می‌باشند. البته در اینجا مطالعات آزمایشگاهی و بالینی نه تنها متوقف نشده بلکه بالعکس در سطح گسترده‌تری توسط

روش آزمایش / ارگان هدف	بافت / هرگونه	پارامتر تحت بررسی
اتصال گیرنده‌های (مثل تمایل اتصال به گیرنده α آدرنرژیک)	اجزاء غشاء سلولی تهیه شده از ارگانهای خاص	تمایل اتصال دارو به گیرنده و انتخابی بودن این اثر
فعالیت آنزیمی (مونوآمین اکسیداز، تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین β هیدروکسیلاز)	آنزیم خالص تهیه شده از نرونهای آدرنرژیک یا غدد آدرنال	اثر مهار آنزیمی و انتخابی بودن این اثر
سیتوگروم P450	کبد	اثر مهار آنزیمی با تاثیر آن بر متابولیزم داروها
فونکسیون سلولی	سلولهای تهیه شده به روش کشت سلولی	فعالیت آگونیستی یا آنتا-گونیستی دارو و اثر آن بر وقایع درون سلولی مثل تغییر میزان نوکلوتیدهای حلقوی (CAMP) (CGMP)
نسج مجزا	عروق (شریان / ورید) ، قلب ، ششها ، ایلئوم (تهیه شده از موش RAT یا خوکچه هندی)	اثر بر انقباض یا شل شدن عروق ، انتخابی بودن اثر بر گیرنده‌های عروقی ، تاثیر بر سایر عضلات صاف
اثر بر فشارخون	سگ یا گربه (بیهوش)	مطالعه تغییرات سیستولیک
	موش و RAT مبتلا به ازدیاد فشارخون	اثرات ضدزیادی فشارخون
قلب	سگ	الکتروکاردیوگرافی
	سگ (بیهوش)	مطالعه اثرات اینوتروپیک ، کرونوتروپیک ، برون ده قلبی و مقاومت محیطی

اعصاب خود مختار	سگ (بیهوش)	مطالعه اثر دارو بر اثر ایجاد شده توسط بعضی داروهای موثر بر این سیستم و همینطور اثر آن در مقابل تحریک الکتریکی این اعصاب
اثرات تنفسی	سگ، خوکچه هندی	اثر بر سرعت (rate) و دامنه (amplitude) تنفسی و تونسیته برونشها
اثرات دیورتیک	سگ	دفع سدیم، پتاسیم، آب، جریان خون کلیوی و GFR
اثرات گوارشی	موش RAT	اثر بر حرکات و ترشحات معده - روده‌ای
هورمونها، کلسترول و قند خون	موش، RAT و سگ	اندازه‌گیری غلظت‌های پلاسمایی این پارامترها
انعقاد خون	خرگوش	زمان انعقاد، PT و سایر پارامترهای انعقادی
سیستم اعصاب مرکزی	موش سوری و RAT	اثرات ساداتیو، تحریکی، شل - کنندگی عضلانی و فعالیت حرکتی (locomotor activity)

جدول شماره ۱: لیست آزمایشات فارماکولوژیکی که جهت ارزیابی دارو صورت می‌گیرد.

مآخذ:

- 1 - Bextley, P. J.: Elements of Pharmacology. Cambridge University Press 4 - 6, 1981.
- 2 - Davis, J.: 35 NCE₂ launched in 1989. Scrip. Review issue; 14 - 15, 1989.
- 3 - Katzung, B. G. and Berkowitz, B.-A.: Basic & clinical evaluation of new drugs. in: Katzung, B. G. Basic and clinical Pharmacology. 4 th. ed. Appleton & Lange, 51 - 58, 1989.
- 4 - Venning, G. R. : Identification of adverse reactions to new drugs. Br.-Med. J. 286: 289 - 292, 1983.