رحلة الدواء

من الفكرة حتى وصوله إلى يد المريض

أ.د. محمد عامر المارديني

مقدمة

- نشأت المداواة مع الألم.
- قال تعالى: لقد خلقنا الإنسان في كبد (مكابدة الأمور ومشاقها).
- خُلق الإنسان.. وخُلق معه الداء والدواء.
- الدواء موجود على وجه البسيطة منذ الأزل.
- الدواء سلاح ذو حدين : نعمة إذا أحسن استعماله، ونقمة إذا ما أسيء استعماله.

- جرعة الدواء حصاد تجربة إنسانية امتدت مئات السنين.
- هناك أدوية نتناولها الآن كان يتناولها أجدادنا الأقدمون منذ الأزل.
- اكتشاف أي دواء جديد وإيصاله ليد المريض ليس بالأمر السهل.
- اكتشاف الدواء يتطلب جهوداً جبارة، وأموالا طائلة.
- تقف الكلفة غالباً حجر عثرة دون التقدم العلمي أو الدوائي.
- الكثير من الأدوية تهمل وتلقى في سلال المهملات لمجرد اكتشاف مخاطرها أو آثارها السيئة.

Found It!!!
Congratulations, it only took you 65298 seconds

أساليب اكتشاف الأدوية

- **تاريخياً**: الكينا (*Quinine*) ، الصفصاف (*Aspirin*)
- **بالصدفة**: (*Penicillin*، *Dimenhydrinate*، *Pethidine*).
- **دراسة الإمراضيات**: مرض الشلل الرعاشي (*L-Dopa*)
- **تطوير أدوية ابتداءً من مركب طبيعي**: حاجبات مستقبلات بيتا (*Inderal*)، مستقبلات H_2 (*Cimetidine*).
- **تصميم يتوافق وموقع بيولوجي معروف ومحدد بنيوياً** : مثبطات انزيم *Angiotensin*.
- **علم الوراثة، علم الجينوم**: تحديد المستقبلات، المعالجة الجينية، المواد المأشوبة.

مصادر الأدوية

Animal: أنسولين بقري أو خنزيري

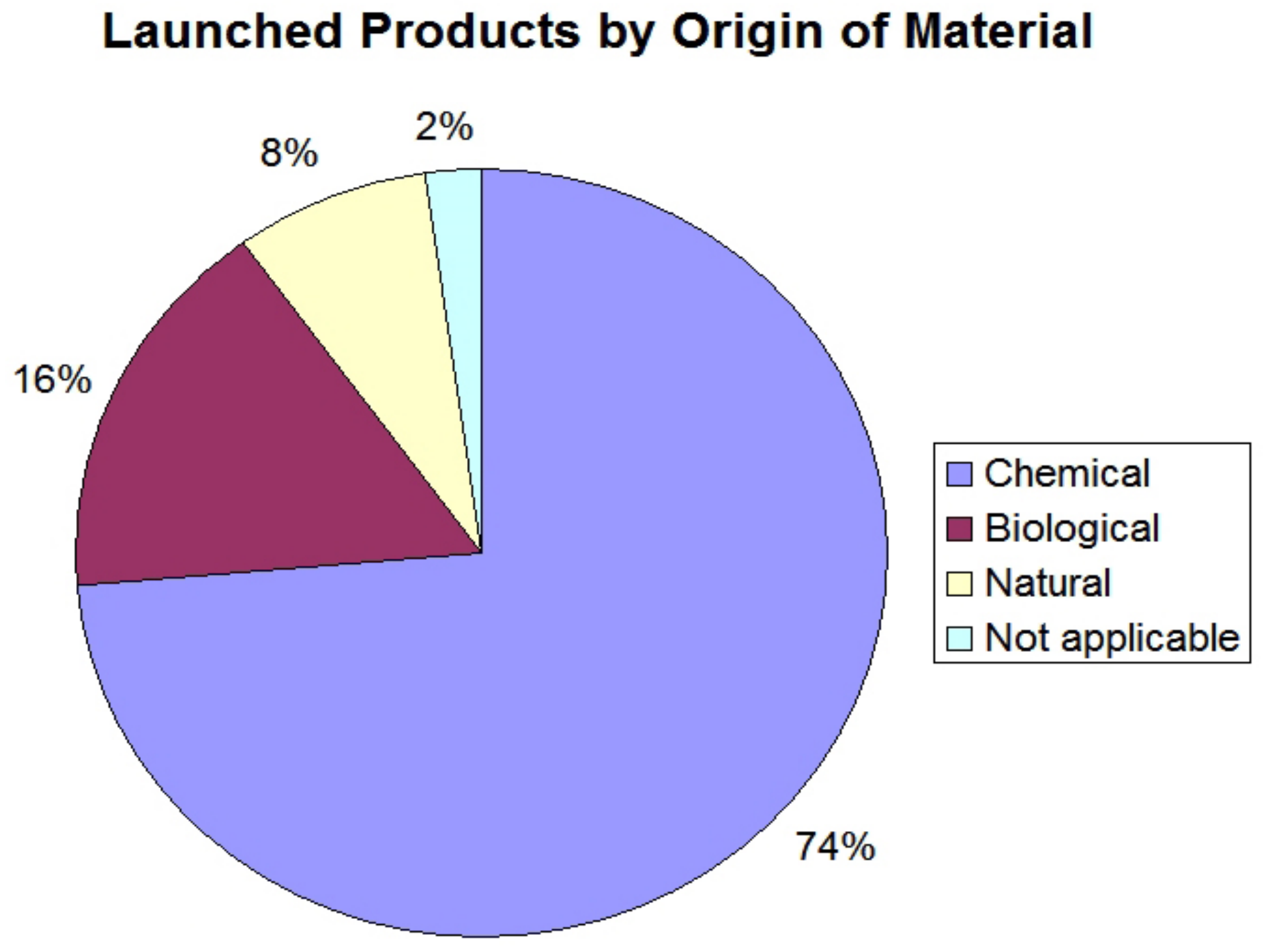
Plant : ديجيتاليس، مورفين

Inorganic: **NaCl**

Synthetic or Semisynthetic:

chemical بروبرانولول **biological** بنيسللين **biotechnology** أنسولين بشري

Launched Products by Origin of Material



اختيار المرض

اختيار المرض

- شركات الأدوية هي شركات تجارية قبل أي شيء.
- ما يهم شركات الأدوية هو عامل الربح والخسارة.
- لا تلعب العوامل الانسانية أي دور في اختيار مرض ما.

اختيار المرض

- شركات الأدوية تحاول الابتعاد قدر الإمكان عن تطوير وإنتاج أدوية لها سوق صغير(مثل مرض يصاب به عدد قليل من الناس).
- منذ نحو ٣٠ عاماً لم نجد شركة أدوية كبرى تقوم بأبحاث جدية من أجل مثلاً ابتكار أنواع جديدة من المضادات الحيوية، خصوصاً مع تطور أجيال جديدة من البكتيريا والطفيليات، واكتسابها مناعة لأغلب المضادات الحيوية الموجود حالياً.

اختيار المرض

- شركات الأدوية تتجنب تطوير وإنتاج أدوية تستهلك في الدول الفقيرة، مثل الأوبئة التي تعصف بدول العالم الثالث.

اختيار المرض

- معظم الباحثين يشتغلون على أمراض تبتلي بها دول العالم الغنية المتقدمة مثل:

- ✓ السرطان
- ✓ الأدوية القلبية
- ✓ أدوية الاكتئاب
- ✓ السكري
- ✓ الرشح
- ✓ الشقيقة
- ✓ البدانة

التشريع الدوائي (اليتيم)

- التشريع الدوائي اليتيم كان في ٤ كانون أول عام ١٩٨٣ لتحفيز الشركات الدوائية لتطوير أدوية لمعالجة أمراض تعالج مجموعات عددها أقل من ٢٠٠٠٠٠ شخص في الولايات المتحدة الأمريكية.
- في هذا التشريع تجري دعم وحماية إنتاج الشركات التي تطور مثل هذه الأدوية لمدة ٧ سنوات.
- أُحصي نحو ٦٠٠٠ مرض يتيم.

آليات تأثير الأدوية

- **فيزيائياً**
- **كيميائياً**
- **التأثير على المادة النووية وانقسام الخلايا**
- **التأثير على الأنزيمات الخلوية:** الأنزيمات هي عبارة عن جزيئة بروتينية تكون مسؤولة عن إتمام جميع التفاعلات الحيوية ضمن الخلية، وأي تأثير على هذه الأنزيمات سينعكس على التفاعل الموجه بفعل هذا الأنزيم، **ويشمل تأثير الدواء على الأنزيمات:**

١. **تثبيط الأنزيمات**

٢. **تنشيط الأنزيمات**

٣. **تغير فعالية الأنزيمات**

٤. **تخريب الأنزيمات**

- **التأثير على المستقبلات:** يوجد على سطوح أغشية الخلايا أو ضمن الخلايا في بعض الأحيان مستقبلات، تكون عبارة عن مرسالات (ناقلات إشارة) مرتبطة مع أنزيمات وبروتينات معينة موجودة ضمن الخلايا، ويؤدي التأثير على هذه المستقبلات إلى تفعيل أو تثبيط هذه الأنزيمات.

رحلة الدواء

Target selection

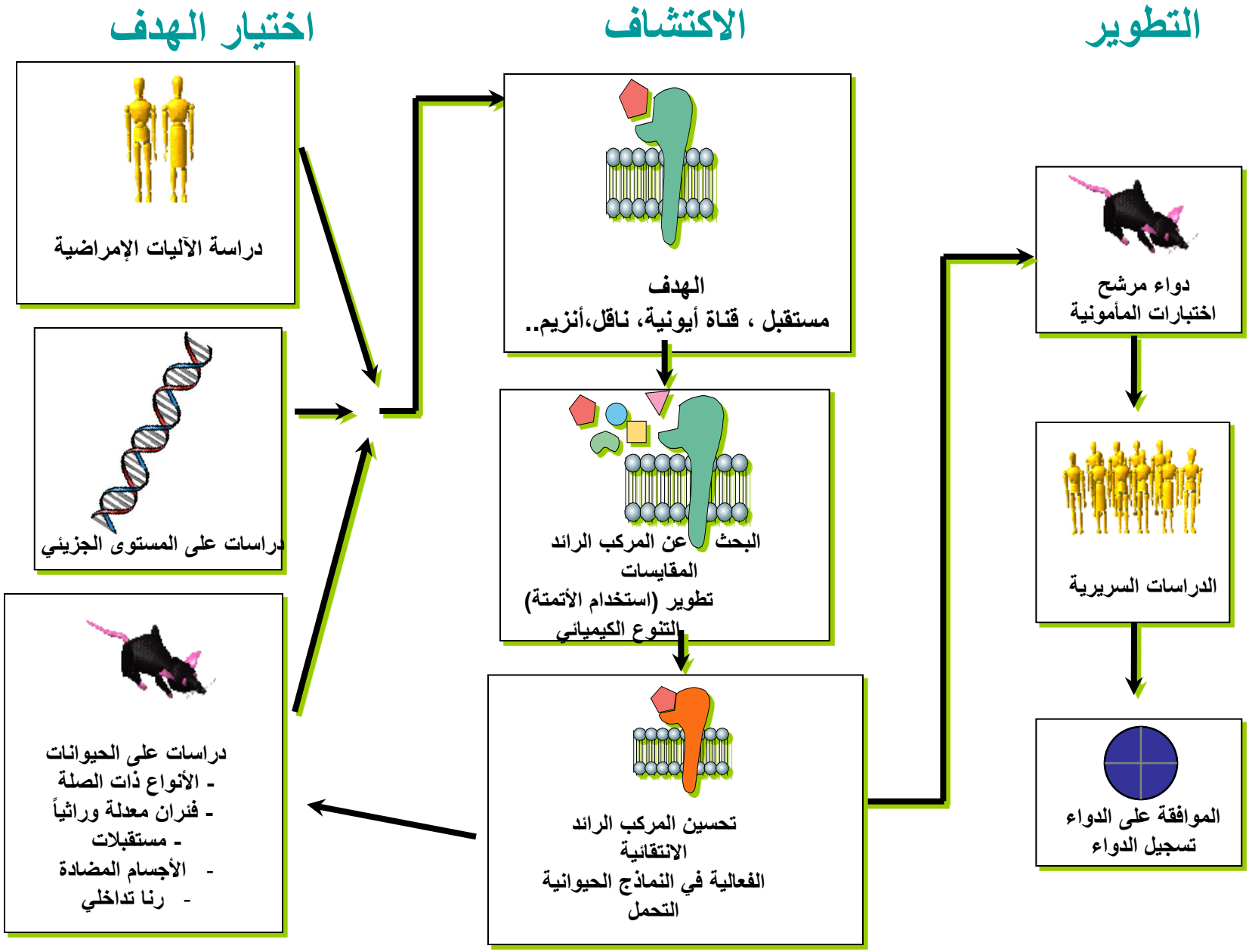
اختيار الهدف

Discovery

الاكتشاف

Development

التطوير


اختيار الهدف
الاكتشاف
التطوير
دراسة الآليات الإمراضية
دراسات على المستوى الجزيئي
دراسات على الحيوانات
- الأنواع ذات الصلة
- فئران معدلة وراثياً
- مستقبلات
- الأجسام المضادة
- رنا تداخلي
الهدف
مستقبل ، قناة أيونية، ناقل،أنزيم..
البحث عن المركب الرائد
المقايسات
تطوير (استخدام الأتمتة)
التنوع الكيميائي
تحسين المركب الرائد
الانتقائية
الفعالية في النماذج الحيوانية
التحمل
دواء مرشح
اختبارات المأمونية
الدراسات السريرية
الموافقة على الدواء
تسجيل الدواء
Target Selection
Lead Discovery
Medicinal Chemistry
In Vitro Studies
In Vivo Studies
Clinical Trials

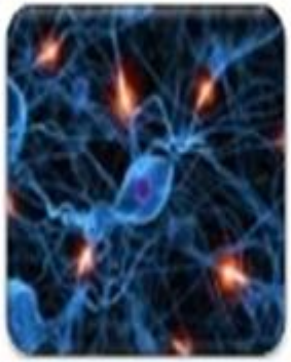
اختيار الهدف الدوائي

- تحديد الحاجة الطبية غير الملباة.
- فهم الآلية الجزيئية molecular mechanism للمرض.
- تحديد الهدف العلاجي ..أي طريق يسلك: (مثلاً الجينات gene، الأنزيم المفتاح key enzyme، المستقبل receptor، قناة الأيون ion-channel، .....).
- إثبات أن الهدف ذو صلة بالآلية الإمراضية باستخدام علم الوراثة genetics والنماذج الحيوانية animal models والمركبات الرائدة (الدليلية) lead compounds والأجسام المضادة antibodies و الرنا التداخلي RNAi الخ..

- **RNA interference** (**RNAi**) RNA interference (RNAi) is a biological process in which **RNA** molecules **inhibit gene expression** or translation, by neutralizing targeted **mRNA** (Messenger RNA) molecules.

الهدف الدوائي Drug Target

- الهدف الدوائي هو جزيء ضخم محدد specific macromolecule ، أو هو نظام بيولوجي biological system قادر أن يتفاعل معه الدواء.
- في بعض الأحيان يمكن أن يحدث ذلك من خلال الملاحظة العرضية.



Cellular & Genetic Targets

Genomics

Proteomics

Bioinformatics

اختيار الهدف الدوائي
Target Selection

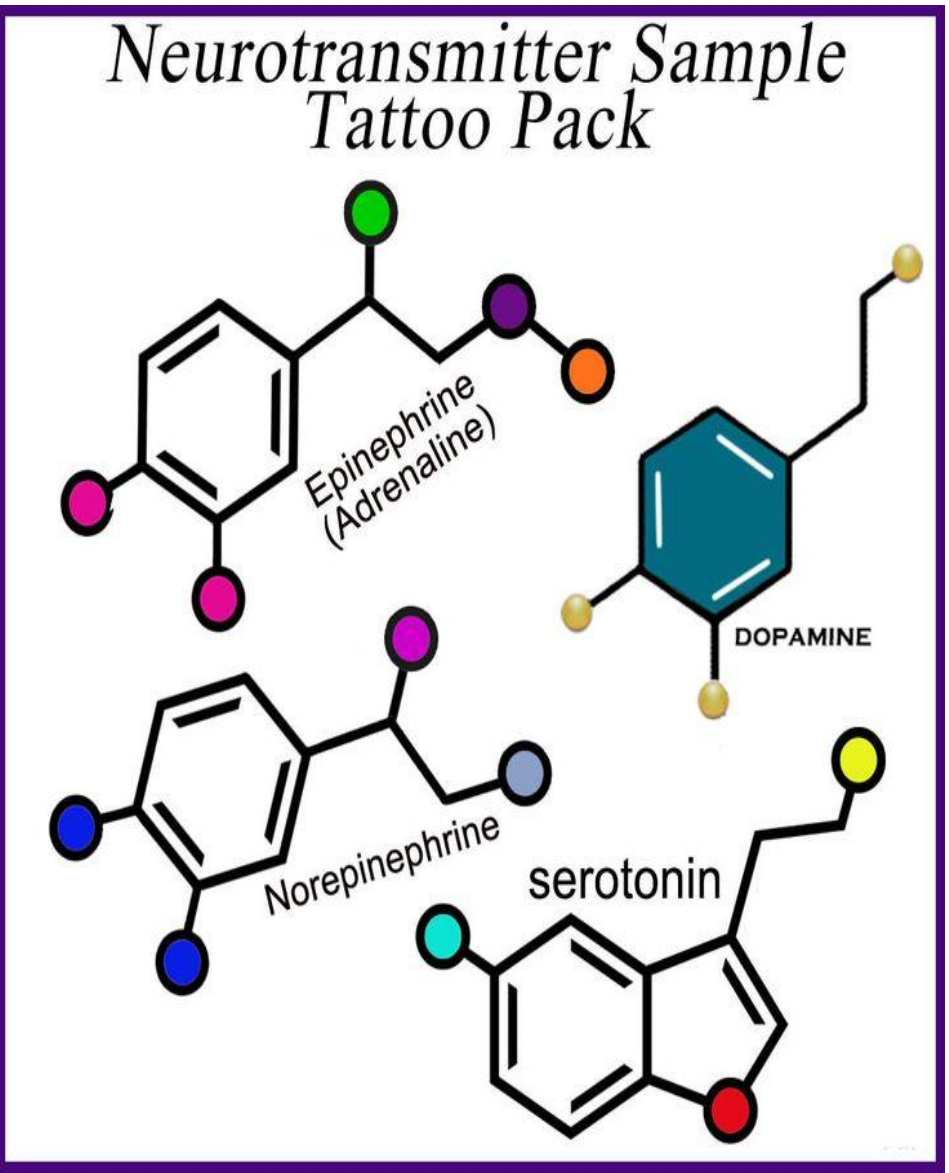
Biochemical Classes of Drug Targets

- G-protein coupled receptors - 45%
- enzymes - 28%
- hormones and factors - 11%
- ion channels - 5%
- nuclear receptors - 2%

Techniques for Target Identification

بروتين G: بروتينات مستقبلة تشارك في نقل الإشارات الكيميائية خارج الخلية، وتسبب تغيرات داخل الخلية. تستقبل وتوصل الإشارات من العديد من الهرمونات، والنواقل العصبية وعوامل الإشارة الأخرى.

مثال لاختيار هدف دوائي Drug Target



- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات القديمة (إيميبرامين، اميتربيتيلين، ديزيبرامين..) كانت قادرة على تثبيط امتصاص نورادرينالين، لكن لوحظ أنها تثبط أيضاً امتصاص سيروتونين.
- وهكذا.. تقرر تحضير جزيئات يمكن أن تثبط تحديداً امتصاص سيروتونين فقط.
- لم يكن واضحاً أن ذلك التوجه سيؤدي إلى الفعل المرغوب، إلا أن ذلك أدى في النهاية إلى إنتاج فلوكستين (***Prozac***).

خريطة الجينوم البشري.. هل ستساعد؟

- إن وجود الشفرة الوراثية genetic code لإنتاج إنزيم ما، أو مستقبلات ما، قد يمكّن من تخيل ذلك البروتين، وتحديد هيكله، ووظيفته البيولوجية.
- إذا جرى الافتراض بأن ذلك البروتين مهم في العملية الإمراضية، فإن تثبيط الإنزيمات، أو المضادات، أو منبهات المستقبلات يمكن تهيئته من خلال عملية تسمى تصميم الدواء العقلاني rational drug design.

- Drug design, often referred to as rational drug design or simply rational design, is the inventive process of finding new medications based on the knowledge of a biological target.

تزايد المعارف في علم الكيمياء الحيوية المتعلقة بالمنظومات الحية

- مثال: عرف حديثاً أن استهداف ما يسمى بتحت النوع subtype لمستقبل ما قد يمكّن الباحثين من تجنب الآثار الجانبية المحتملة المزعجة للدواء المراد تطويره.

مشاكل يمكن أن تنشأ

- قد يفقد الهدف المختار مع مرور الوقت حساسيته للدواء.
- مثال: استطاعت المكورات العنقودية الذهبية تطوير الارتباط بنسلين - بروتين PBP إلى شكل معدل وراثياً بحيث لم يعد يتعرف على البنسلين.

الاكتشاف

- يتم تطوير مقايسة assay لتقييم فعالية المركبات على الهدف المختار:
  - في المخبر (**على سبيل المثال مقايسة انزيمية enzyme assay**).
  - في العضوية الحية (**نموذج حيواني أو مقايسة الديناميكية الدوائية pharmacodynamic assay**).
- يجري تحديد المركب الرائد (الدليلي) Lead Compound من خلال الآتي:

١. مسح جملة من المركبات (من خلال مكتبة مركبات).

٢. أو مركب موجود في الأدبيات المنشورة.

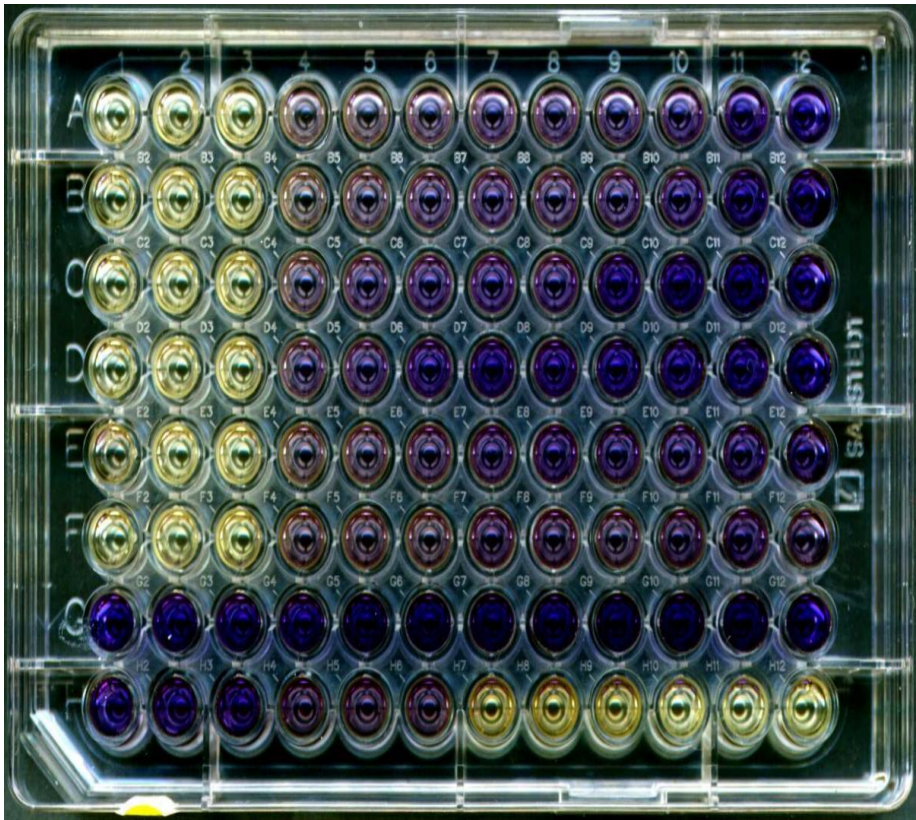
٣. أو مسح المنتجات الطبيعية.

٤. أو بالتصميم المعتمد على البنية (ما يعرف بالتصميم العقلاني للدواء).

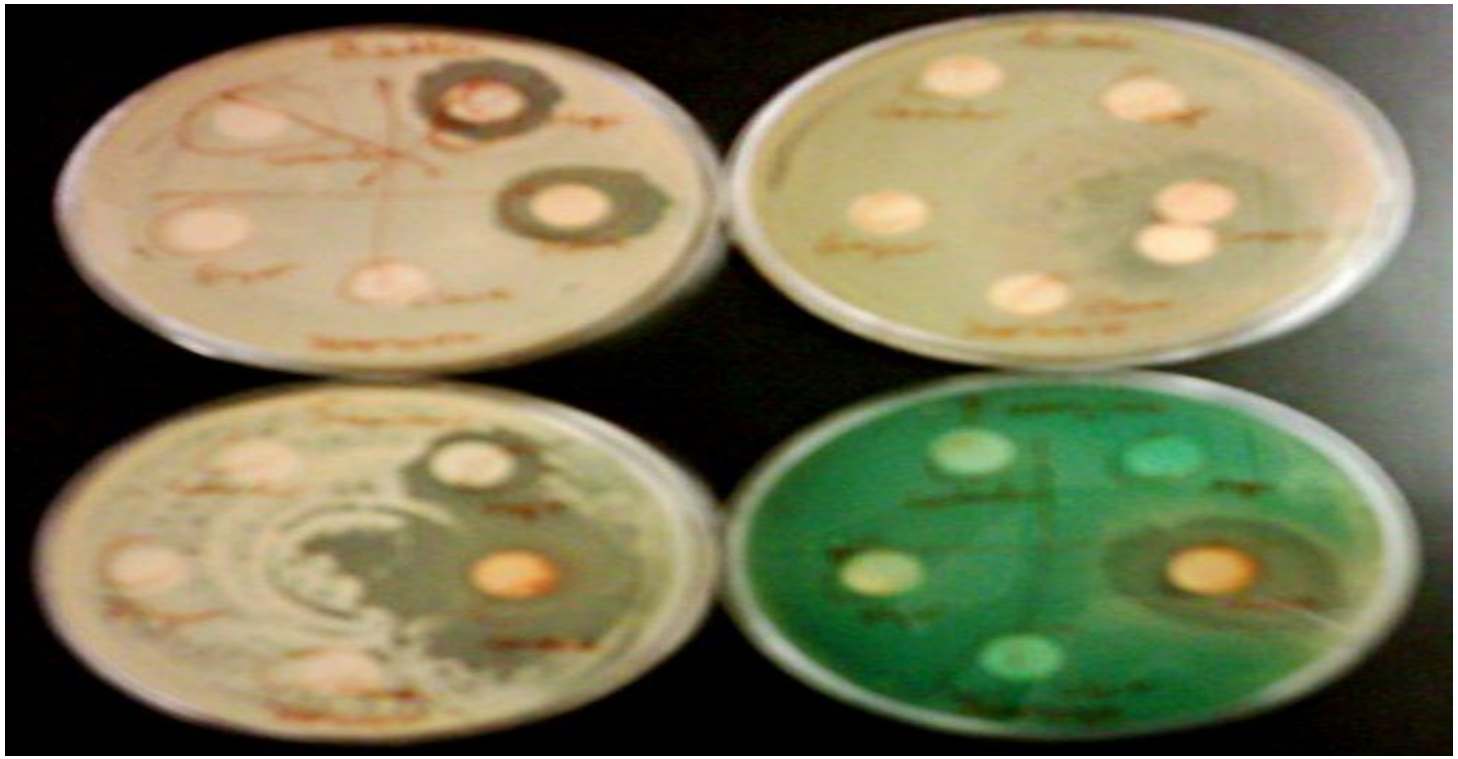
- تجرى عملية أمثلة أو تحسين بهدف تقديم جزيء دوائي مفهوم وقادر على أن يظهر فعالية ما في النموذج الإمراضي الحيواني.
- ثم تجرى عملية أمثلة أو تحسين بهدف تقديم دواء ذي فعالية تتناسب وخواصه فيما يتعلق بالحركية الدوائية والاستقلاب.
- ثم يجري تقييم مأمونية المركب وترشيحه للدراسات السريرية.

إجراء المقايسات الحيوية

- في الزجاج *In vitro*: وهو ما يعني العمل في بيئة اصطناعية، كما هو الحال في أنبوب اختبار أو وسط مغذ.
- في العضوية الحية *In vivo*: وهو ما يعني العمل ضمن الجسم الحي، أي اختبارات مجراة على حيوانات حية.
- خارج العضوية الحية *Ex vivo*: إجراء الاختبار على الأنسجة المأخوذة من كائن حي.



الاختبارات في الزجاج



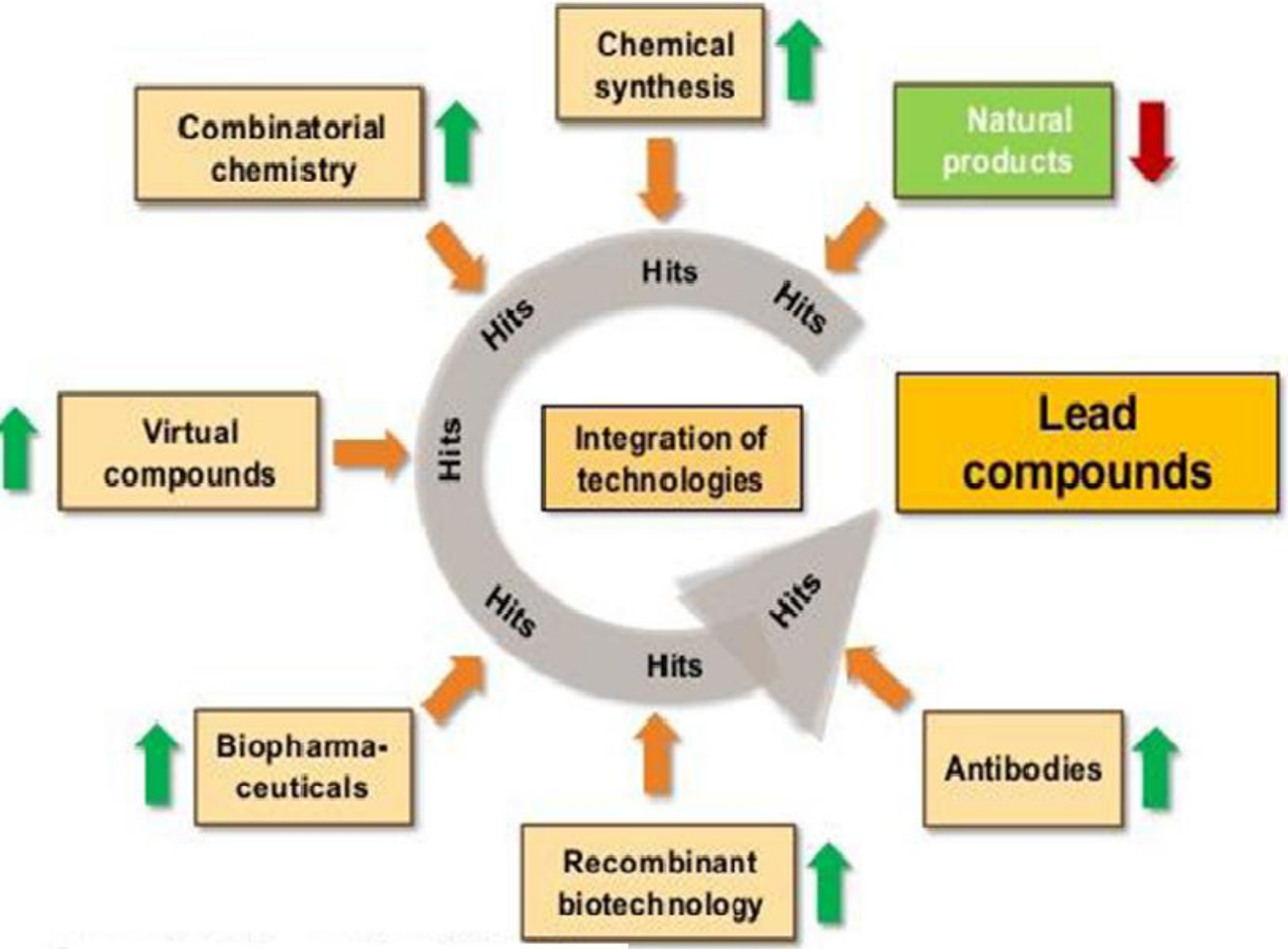
- لها مزايا من حيث سرعة الإنجاز، وتتطلب كميات صغيرة نسبياً من المركب.
- يمكن زيادة سرعتها لدرجة أنه من الممكن تحليل عدة مئات من المركبات خلال يوم واحد (مسح عالي الإنتاجية).
- لكن النتائج قد لا يمكن مناقلتها على الحيوانات الحية.

الاختبارات في العضوية الحية

- مكلفة.
- قد تسبب معاناة للحيوانات.
- النتائج قد تكون مشوهة نوعاً ما نتيجة التداخل مع الأخلاط الحيوية الأخرى.

البحث عن مركب رائد (دليلي)

- يجري البحث عن مركب رائد.
- يجب أن يكون للمركب الرائد بنية كيميائية تمتلك بعض الفعالية على هدف مختار، لكنه لم يتسم بعد بالمعالم الكافية لكي نسميه دواء.

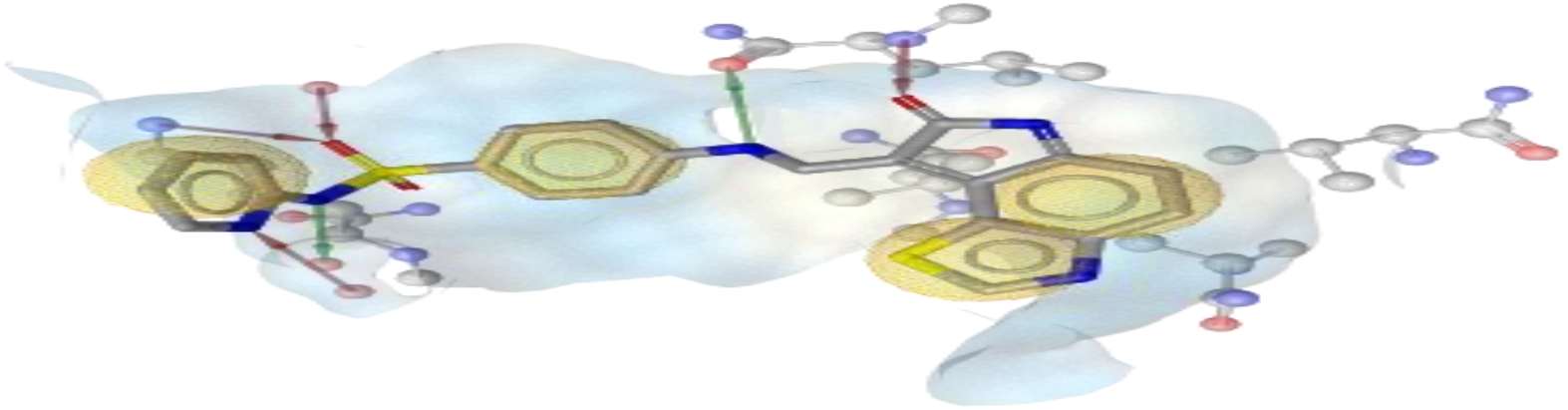

Chemical synthesis
Combinatorial chemistry
Natural products
Hits
Hits
Hits
Virtual compounds
Integration of technologies
Lead compounds
Hits
Hits
Hits
Hits
Biopharma-ceuticals
Antibodies
Recombinant biotechnology

مسح المركبات الطبيعية

- النباتات والأحياء الدقيقة وعالم البحار والحيوانات.. جميعها منبع غني لمنتجات طبيعية معقدة التركيب.

مسح بنك المركبات الاصطناعية

- حضرت الشركات الدوائية وتحضر الآلاف من المركبات.
- هذه المركبات مجمدة ومفهرسة وممسوحة على أهداف معروفة.



تصميم مركب دوائي بمساعدة الحاسوب

- إذا عرفت البنية الجزيئية بشكل دقيق للهدف (انزيم أو مستقبلات) فإنه من الممكن استخدام جهاز كمبيوتر لتصميم مرتبط مناسب تماماً (يجري حالياً تصميم مرتبط ligand و/ أو مرسّى docked ضمن موقع فعال).
- سلبيات هذه الطريقة تكمن في أن معظم البرامج المتاحة تجارياً لا تسمح بتكوين حركية مناسبة ضمن الهدف ، وبالتالي فإن معظم تلك البرامج هي عبارة عن تمثيلات غير دقيقة إلى حد ما عن الواقع.

- **Docking** is a method which predicts the preferred orientation of one molecule to a second when bound to each other to form a stable complex.
- الترسية هي طريقة يمكن التنبؤ من خلالها عن التوجه المفضل لجزيء ما إلى جزيء آخر عند ربط كليهما ببعض لتشكيل مركب ثابت.

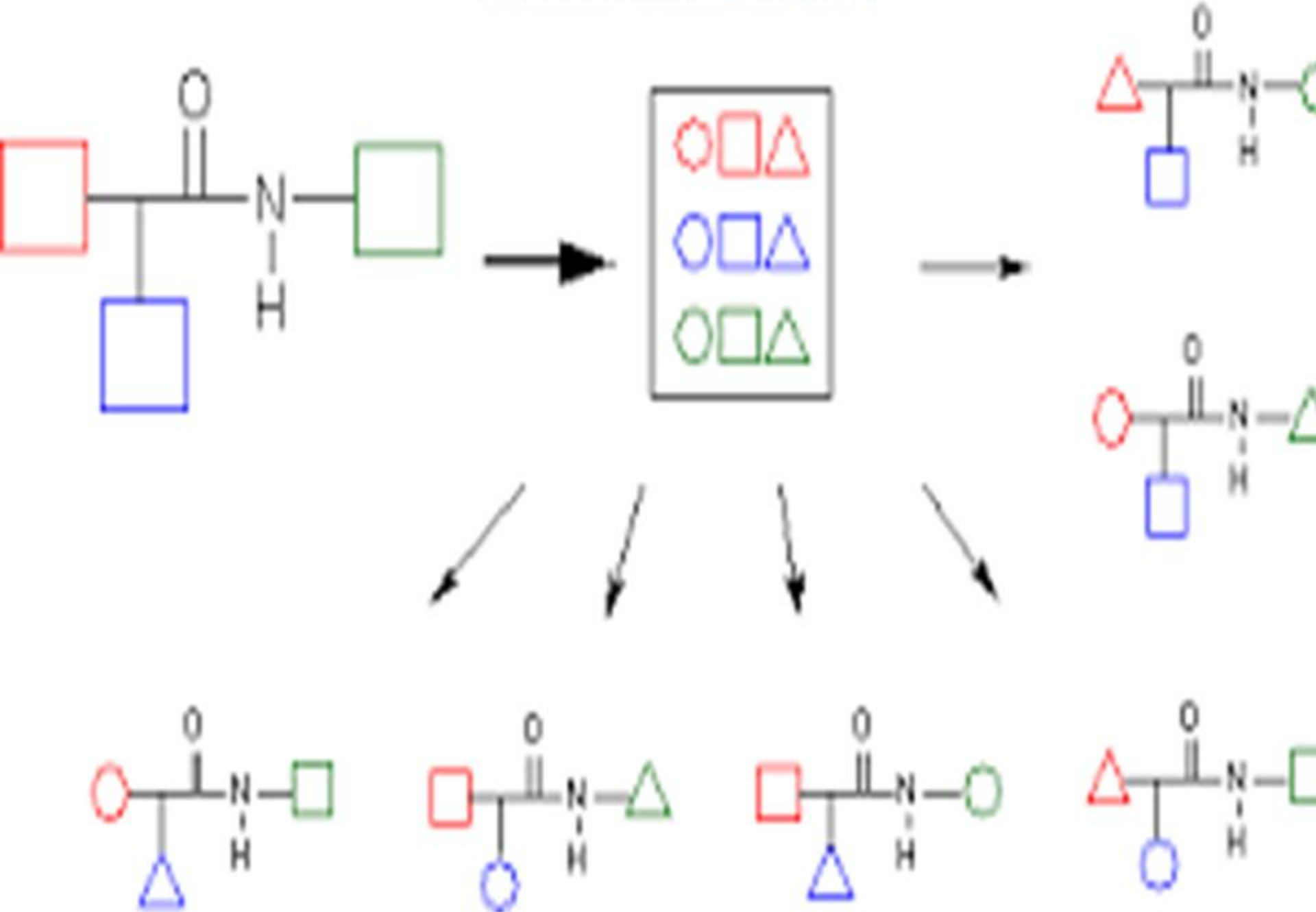
الكيمياء التوليفية
combinatorial chemistry

- لن تستطيع النباتات والمصادر الطبيعية توفير العلاج لجميع الأمراض
- يمكن من خلال الكيمياء التوليفية تحضير أعداد كبيرة ومتنوعة من المركبات الكيميائية المتقاربة بنيوياً بسرعة وفي وقت واحد بمساعدة المحاكاة الحاسوبية .
- تستخدم الكيمياء التوليفية كطريقة بحثية منهجية متطورة في مجال الصناعة الدوائية فهي تخفض من الكلفة والوقت في إنتاج أدوية جديدة فعالة.

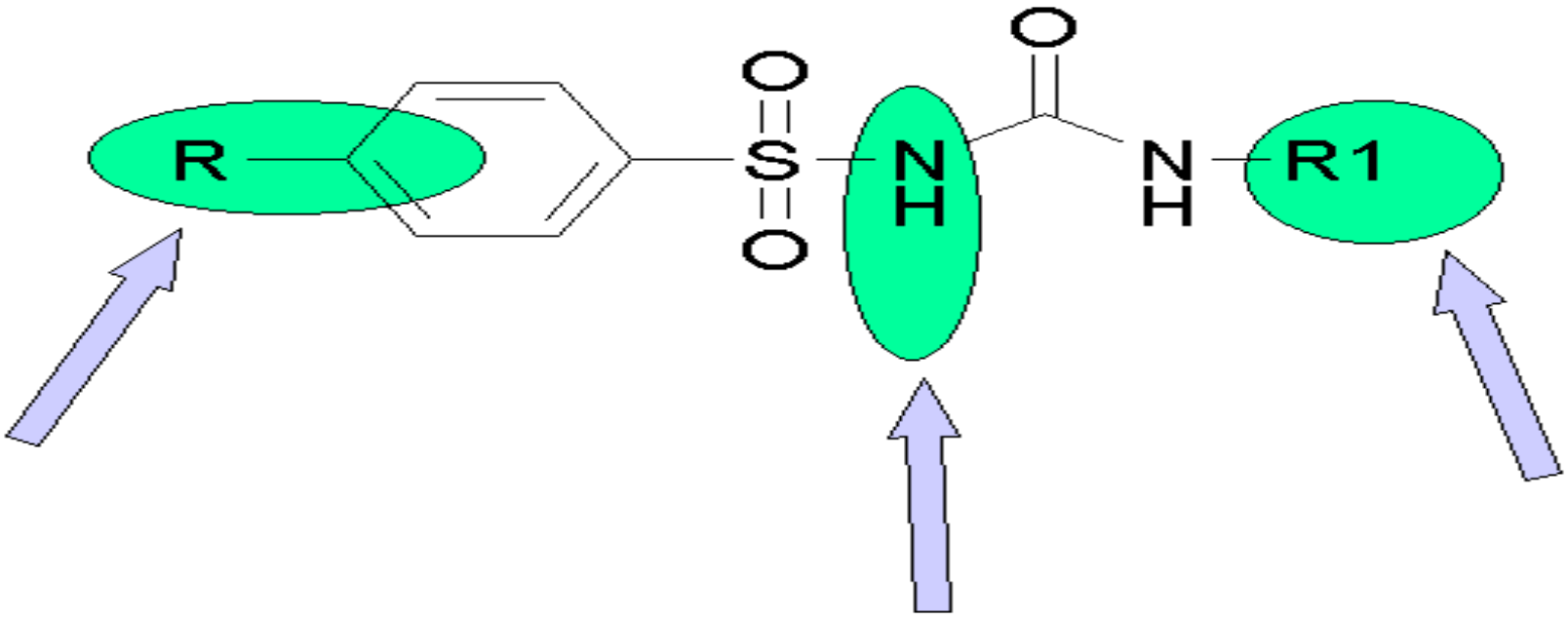
الاصطناع التوليفي
combinatorial Synthesis

- الاصطناع التوليفي هو إجراء مؤتمت يهدف إلى إنتاج أكبر عدد ممكن من البنى المختلفة ممكن خلال أقصر وقت ممكن.
- تجرى التفاعلات على شكل وجبات صغيرة ، وغالباً بطريقة تنتج خليط من المركبات.
- الاصطناع التوليفي يقلد ما تفعله النباتات، أي إنتاج مجموعة من المواد الكيميائية.
- أحد هذه المركبات يمكن أن يثبت أنه مركب رائد.

Combinatorial Libraries

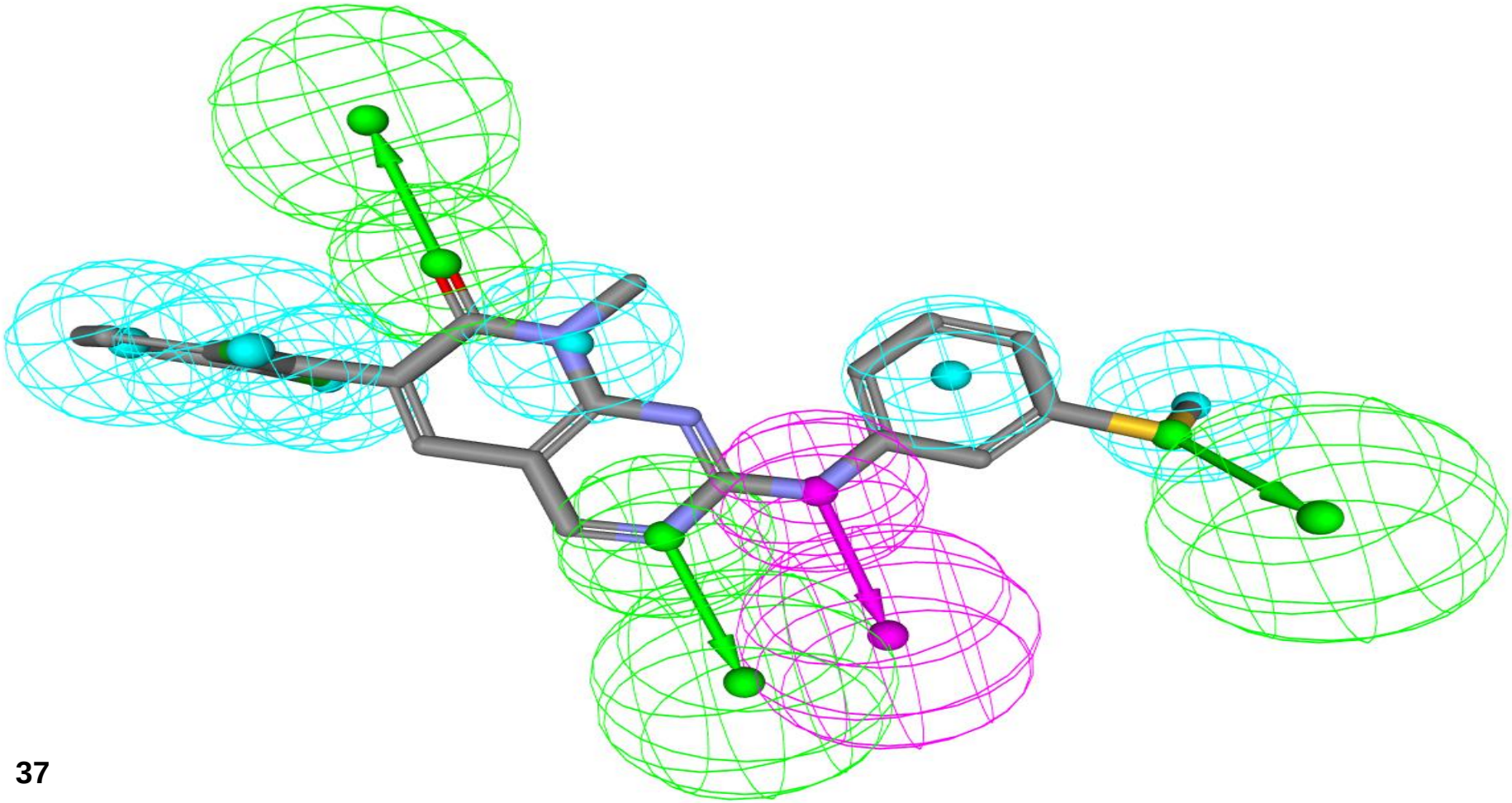


علاقات البنية بالتأثير
Structure-Activity-Relationships (SAR's)

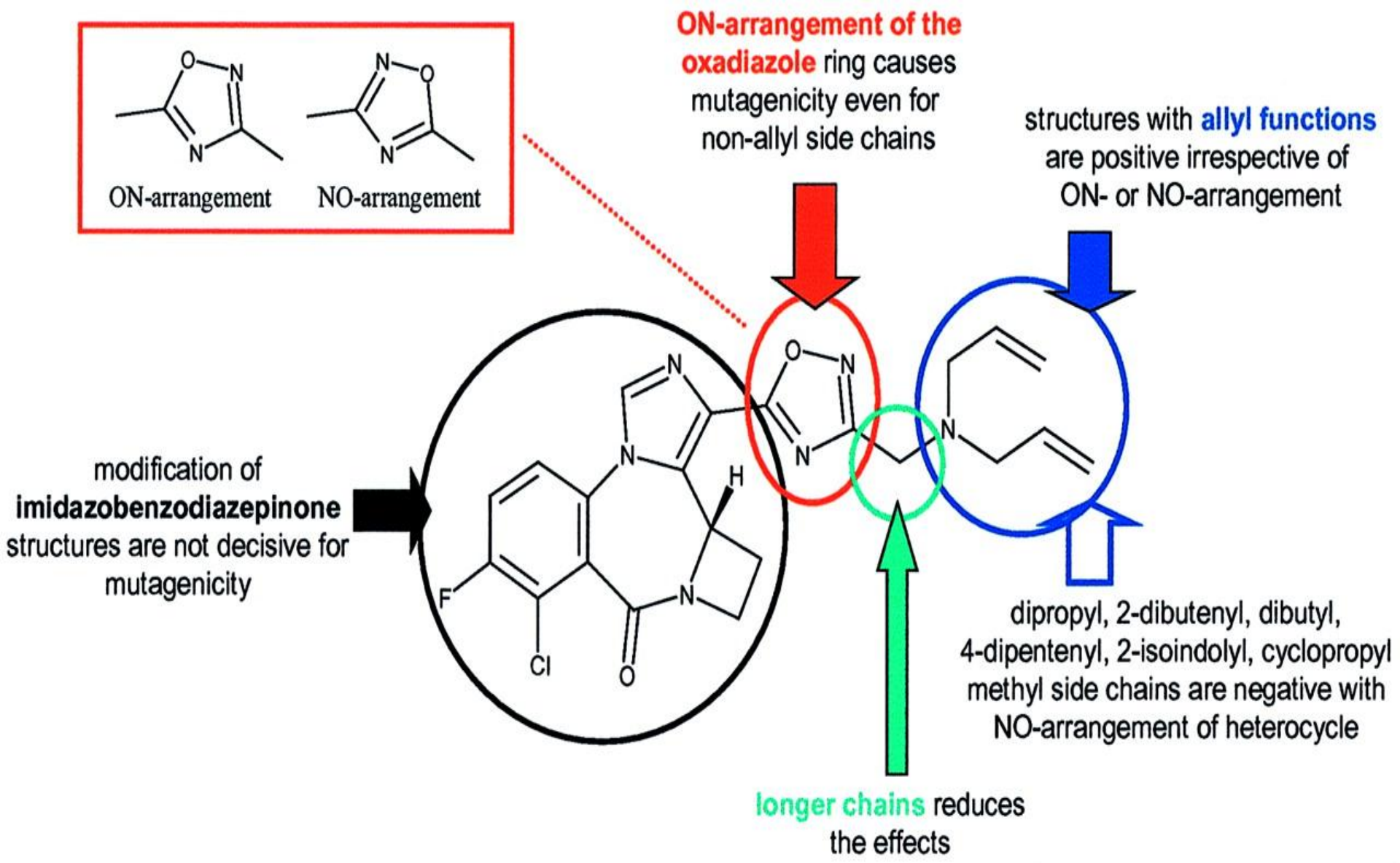


- عندما يجري البحث عن مركب رائد فإنه من المهم أن نفهم بالضبط أي من الصفات البنيوية هي المسؤولة عن الفعالية الحيوية (أي تحديد حامل الخاصية الدوائية pharmacophore).

- يتم التحري عن الخاصية الدوائية pharmacophore ، أي الخواص البنيوية للمركب المسؤولة مباشرة عن الفعالية الحيوية.
- يجري تعديل أو أمثلة optimize البنية الكيميائية لتحسين تآثرها interactions مع الهدف المرغوب.



- حامل الخاصية الدوائية يمكّن من تحضير جزيئات أكثر فعالية.
- يمكن لحامل الخاصية الدوائية أن يسمح بعزل ما يعرف بالوظائف المفرطة excessive functionality وبالتالي إنقاص السمية، وتكلفة إنتاج المواد الفعالة.
- يمكن أن يتم ذلك من خلال تعديلات تجرى على عملية الاصطناع.
- مثلاً يمكن تحويل الوظيفة الغولية R-OH إلى وظيفة ميتوكسي $R\text{-}OCH_3$ إذا لوحظ أن الوظيفة الغولية تشارك في تفاعلات مهمة.

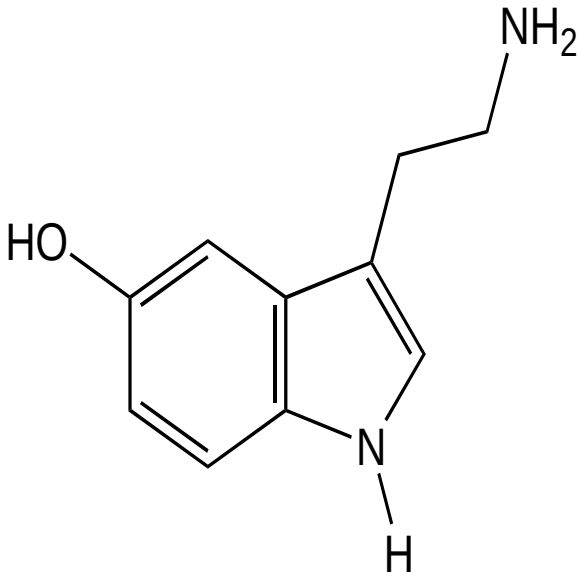


- يجري الاصطناع الكيميائي لمشابهات المركب الرائد.
- يتم التحري عن العلاقة بين بنية المركبات الجديدة والفعالية SAR's .

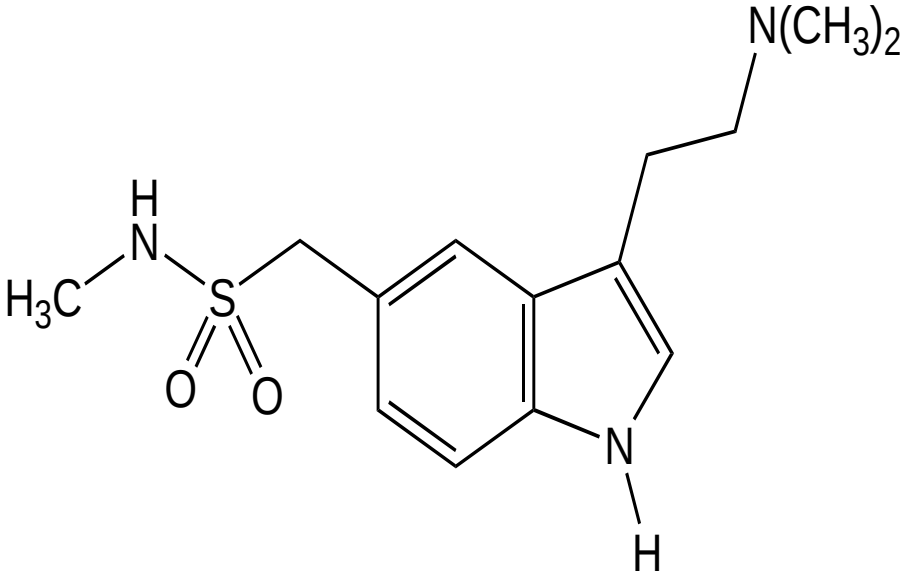
استخدام مركب رائد مغاير

- يمكن تصميم بنية مشابهة لمركب رائد موجود مسبقاً، لكنه يكون مختلفاً بشكل كاف ليمنع قيود براءات الاختراع.
- أحياناً يمكن أن يؤدي ذلك إلى تحسينات كبيرة في الحركية الدوائية (مثلاً البنسلينات الحديثة هي أدوية أفضل بكثير من المكتشف الأصلي).

استخدام التشابه الهيكلي لمرتبطات طبيعية



5-Hydroxytryptamine (5-HT)
Serotonin (a natural neurotransmitter synthesized in certain neurons in the CNS)

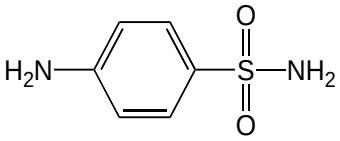


Sumatriptan (Imitrex)
Used to treat migrain headaches known to be a 5-HT_1 agonist

الصدفة

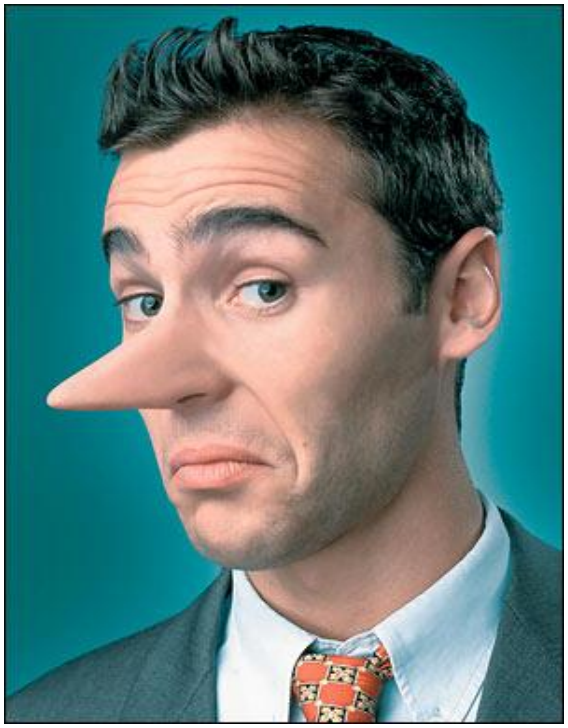
- تحصل عادة مع الباحثين الذين يفهمون "الصورة الواسعة" (ولا يركزون فقط على هدف البحث المباشر)، الذين لديهم عقل منفتح تجاه نتائج غير متوقعة، والذين لديهم القدرة على استخدام المنطق الاستنتاجي في تفسير مثل هذه النتائج.
- من الأمثلة المعروفة اكتشاف البنسلين، وتطوير دواء الفياغرا لعلاج الضعف الجنسي لدى الرجال.

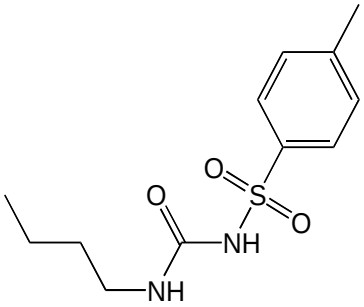
تعزيز الآثار الجانبية



sulphanilamide

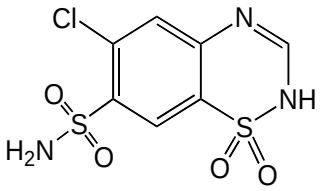
(an antibacterial with the side effect of lowering glucose levels in the blood and also diuretic activity)





tolbutamide

(a compound which has been optimized to only lower blood glucose levels. Useful in the treatment of Type II diabetes.)

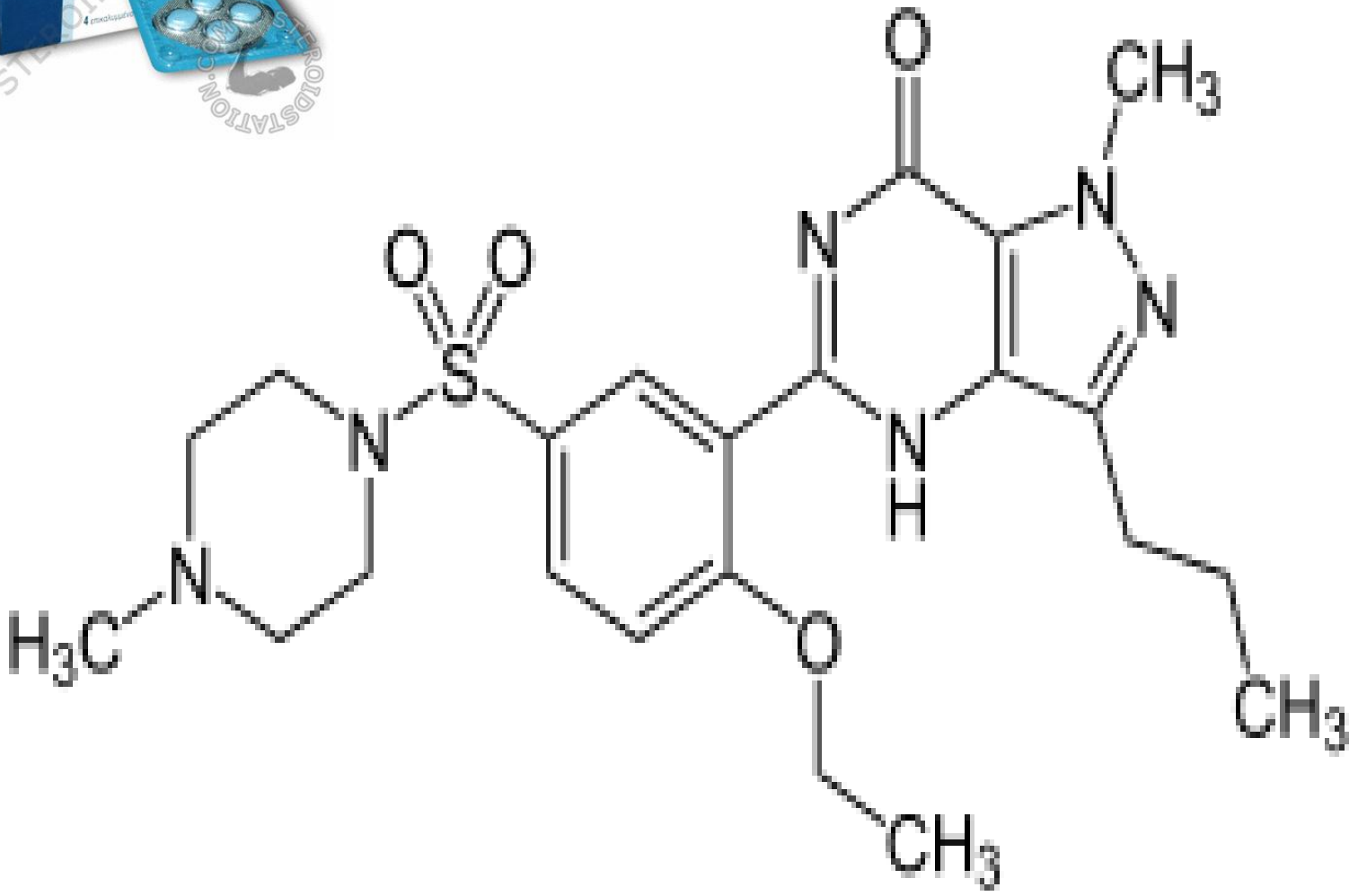


Chlorothiazide

(a compound which has been optimized to only display diuretic activity.)

Viagra

sildenafil



Viagra

sildenafil

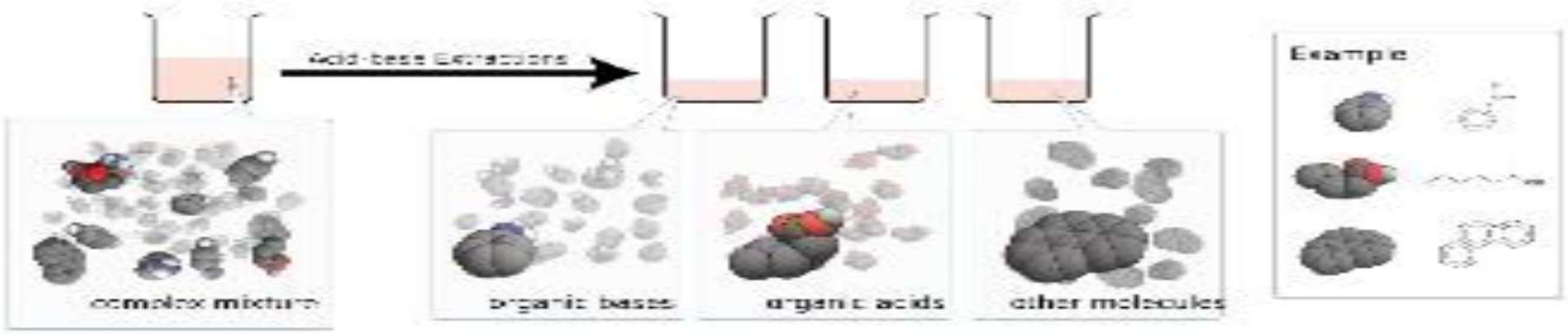
- جرى اصطناع الفياغرا (UK-92,480) من قبل مجموعة علماء الكيمياء الصيدلانية العاملة في مجموعة فايزر، منشأة كينت البحثية في انجلترا.
- درس الفياغرا في البداية بغية استخدامه في ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية.
- تشير المرحلة الأولى من التجارب السريرية تحت إشراف الباحث Ian Osterloh أن ذلك المركب كان له تأثيراً طفيفاً على الذبحة الصدرية، لكنه كان يؤدي إلى انتصاب ملحوظ في القضيب .

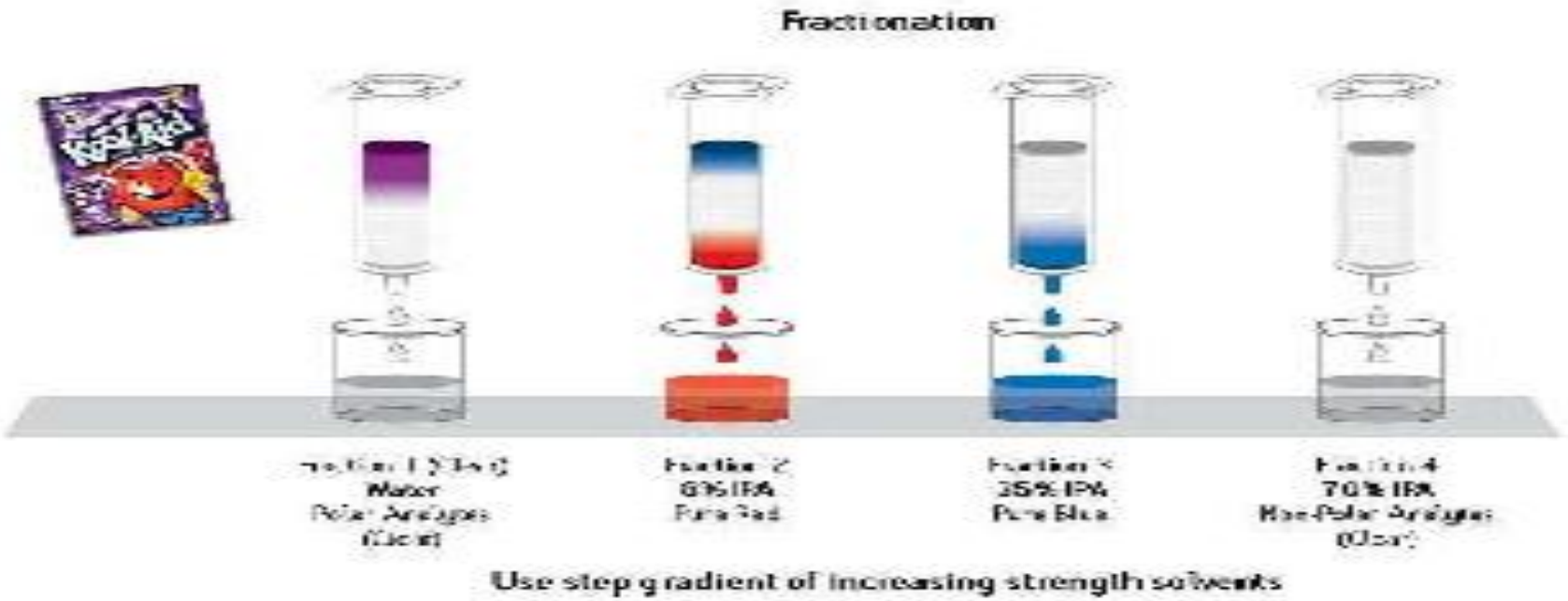
Viagra

sildenafil

- قررت شركة فايزر تسويق فياغرا في حالات عدم القدرة على الانتصاب، وليس للذبحة الصدرية.
- حصل المركب على براءة اختراع عام ١٩٩٦
- وافقت إدارة الغذاء والدواء في ٢٧ آذار ١٩٩٨ على استخدامه لتصبح الأقراص الأولى لعلاج ضعف الانتصاب في الولايات المتحدة والعالم.
- سرعان ما أحرز سهم شركة فايزر نجاحاً كبيراً: حيث تجاوزت مبيعاتها السنوية من مستحضر الفياجرا في الفترة ما بين عامي ١٩٩٩-٢٠٠١ المليار دولار.

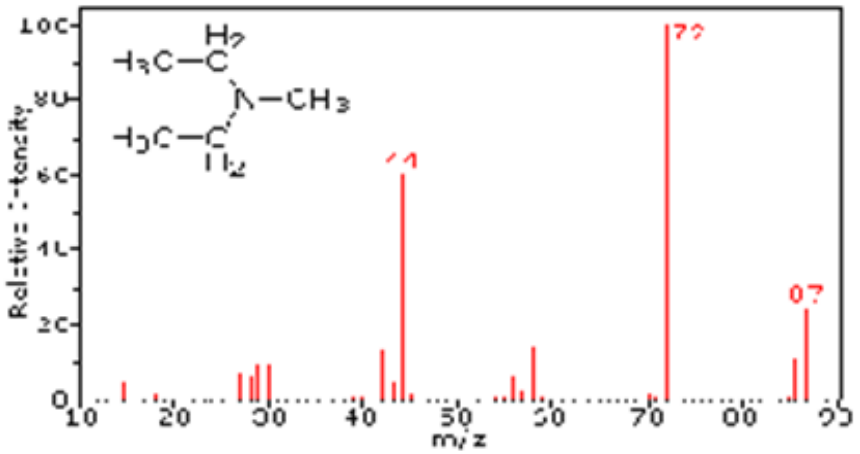
عزل وتنقية المركب الدوائي

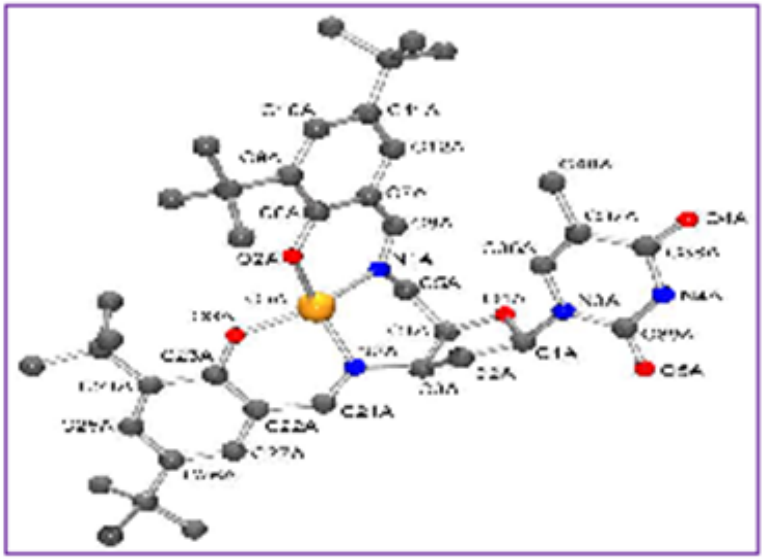


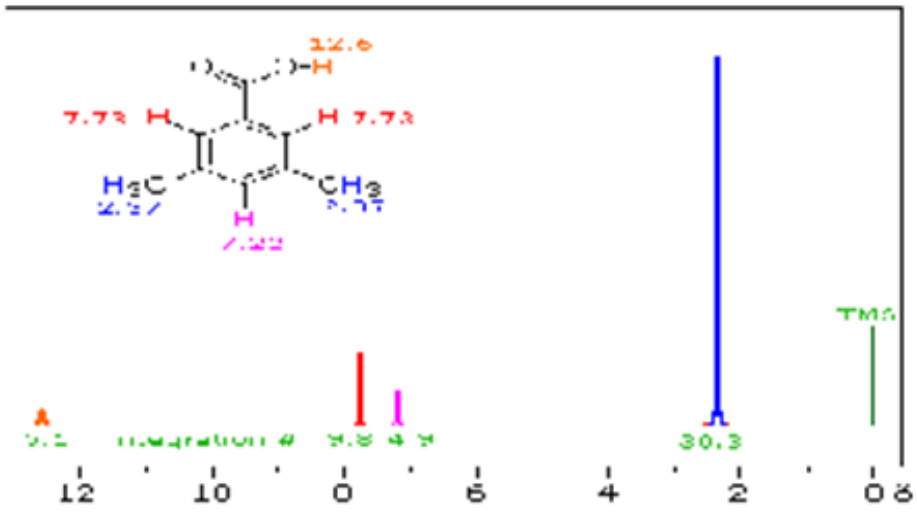


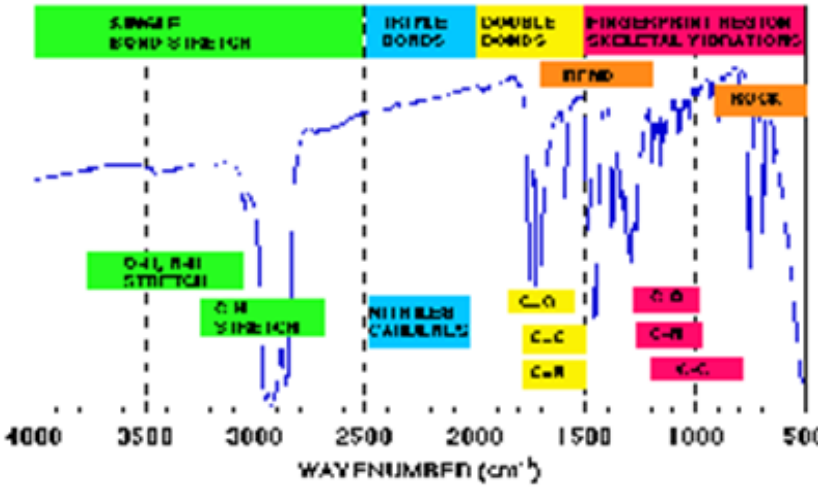
استعراف البنية

- X-ray crystallography, NMR spectroscopy, mass, and IR are important in structure determination.



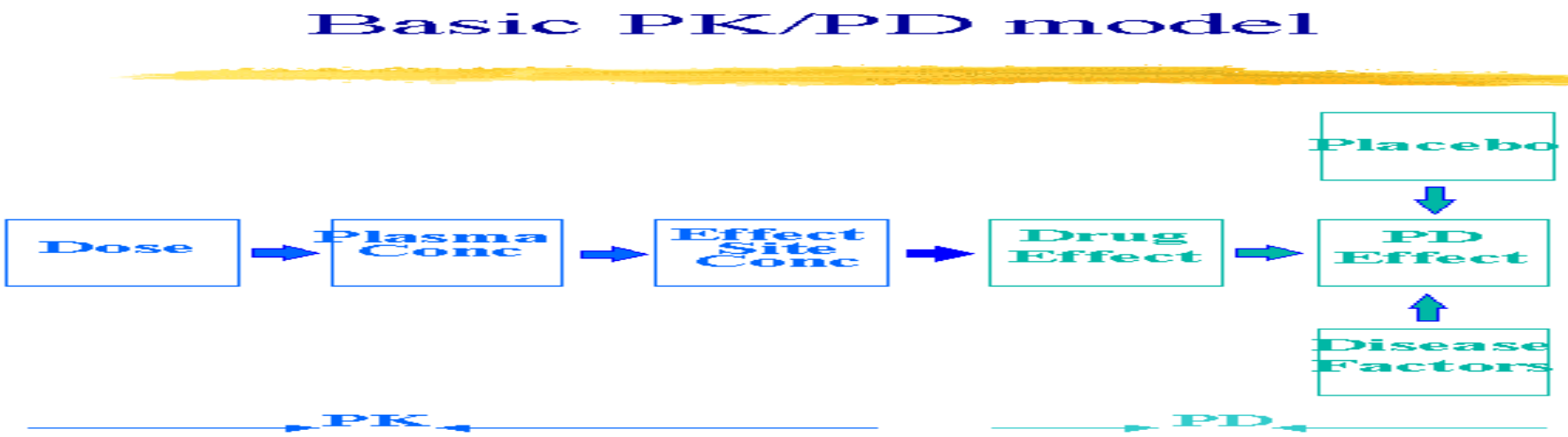






تحديد خصائص الحركية الدوائية

- يتم التعرف على الديناميكية الدوائية pharmacodynamics والحركية الدوائية pharmacokinetics للدواء المختار.
- تستكشف الديناميكية الدوائية ماذا يفعل الدواء في العضوية بينما تستكشف الحركية الدوائية ماذا يفعل الجسم بالدواء.



- دراسة الامتصاص والتوزع والاستقلاب وإطراح الدواء ADME.

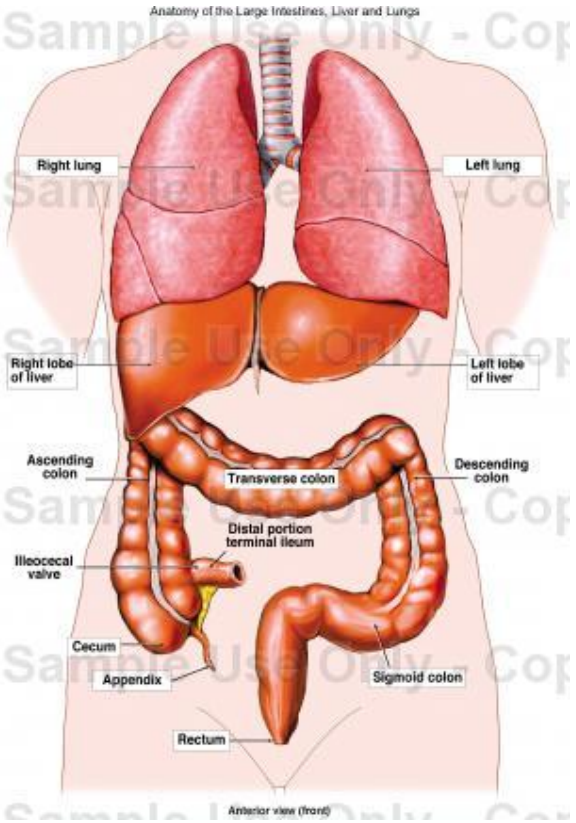
استقلاب الدواء

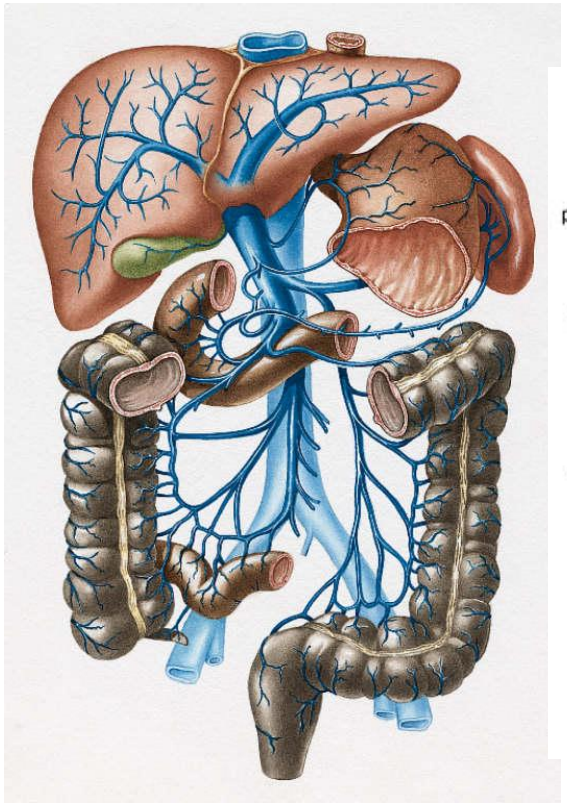
- الجسم يتعامل مع الدواء كمادة غريبة، ليست منتجة طبيعياً.
- في بعض الأحيان يطلق على مثل هذه المواد "xenobiotics" أي مواد دخيلة أو غريبة.

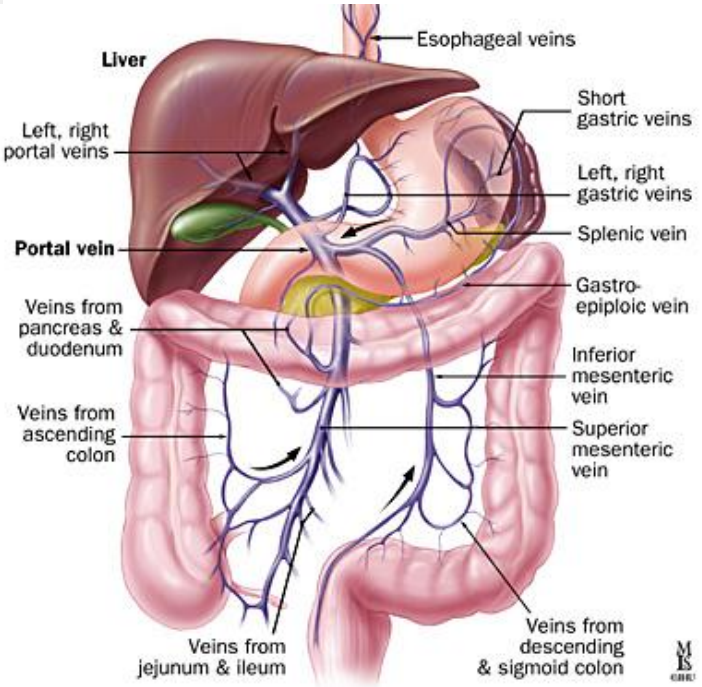
- لدى الجسم "هدف" من إزالة هذه المواد الغريبة من المنظومة من خلال الإطراح عن طريق البول.
- الكلى تسمح للمواد القطبية للخروج مع البول، وبالتالي فإن الجسم يحاول تحويل الأدوية كيميائياً إلى بنى أكثر قطبية.

الكبد

- تناول الدواء عن طريق الفم يؤدي به في كثير من الأحيان إلى الكبد (عن طريق الوريد البابي):





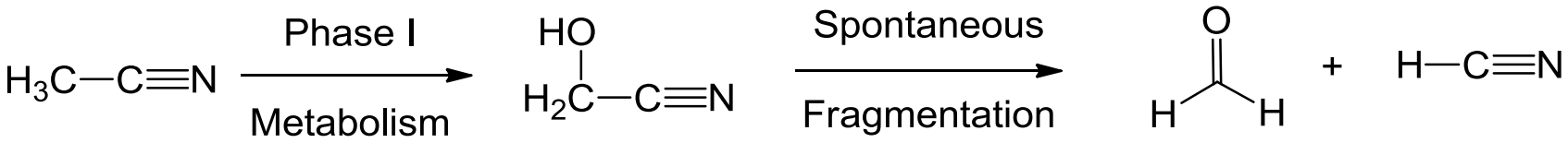


استقلاب الدواء

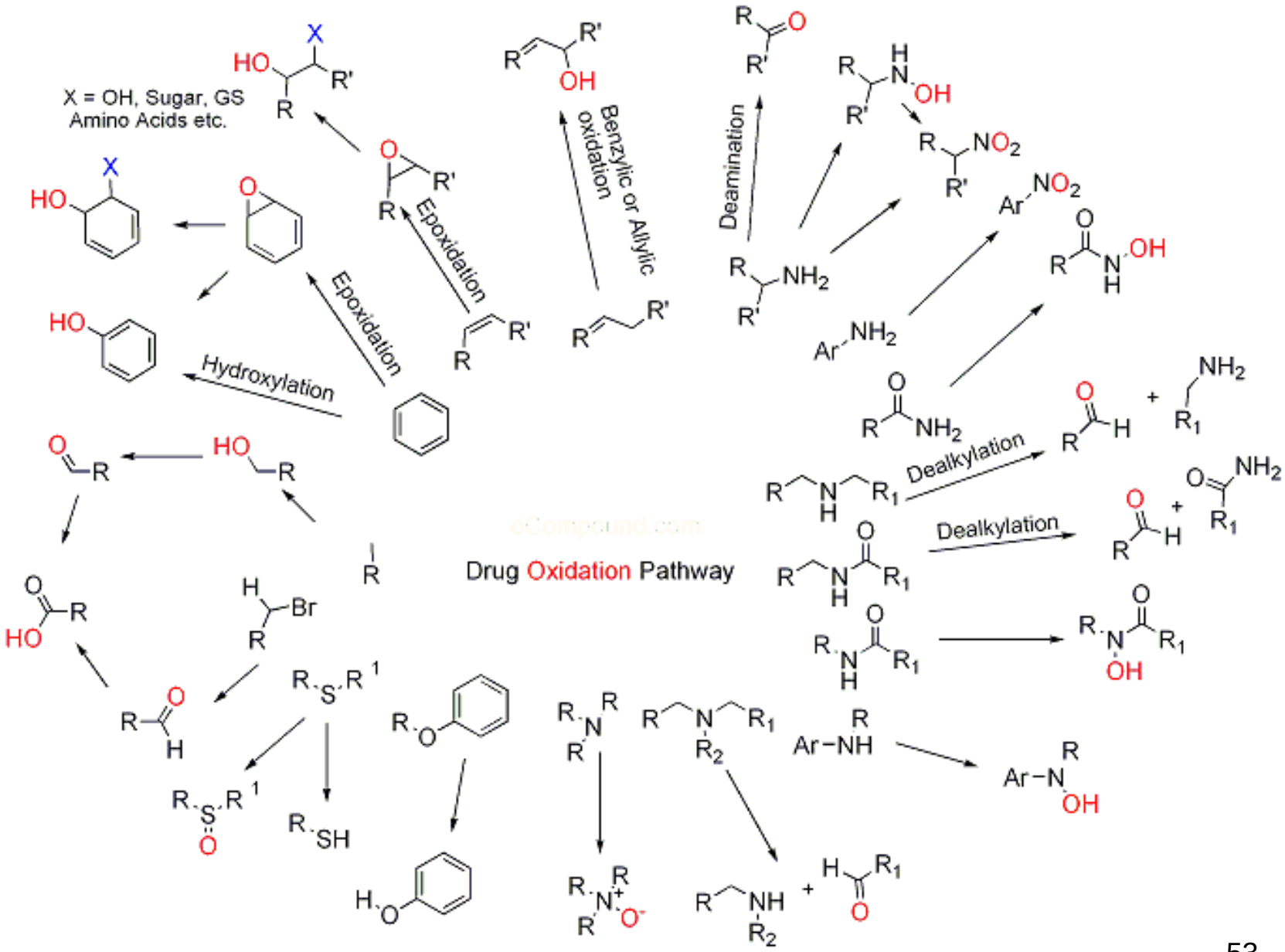
- استقلاب الطور الأول: ينطوي على تحويل الروابط غير القطبية (مثل روابط **C-H**) إلى روابط أكثر قطبية (مثل روابط **C-OH**) أسهل إطراحاً.
- الإنزيم المفتاح هو جملة سيتوكروم **P_{450}**، الذي يحفز التفاعل التالي:

$$RH + O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow ROH + H_2O$$

- تفاعلات الطور الأول تؤدي في بعض الأحيان إلى مادة أكثر سمية من المادة التي تم تناولها أصلاً (أسيتونتريل).

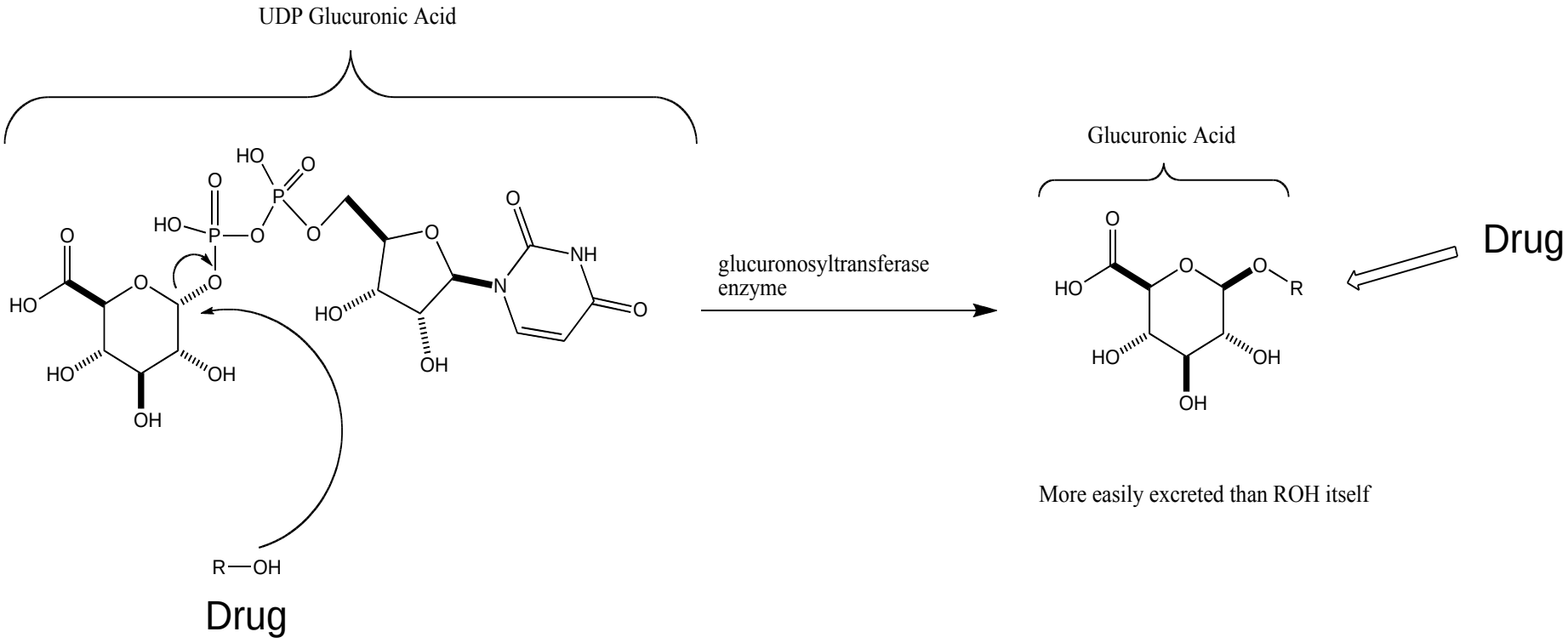


Highly Toxic Metabolites


X = OH, Sugar, GS
Amino Acids etc.
Epoxidation
Epoxidation
Hydroxylation
Benzylic or Allylic oxidation
Deamination
Dealkylation
Dealkylation
Drug Oxidation Pathway

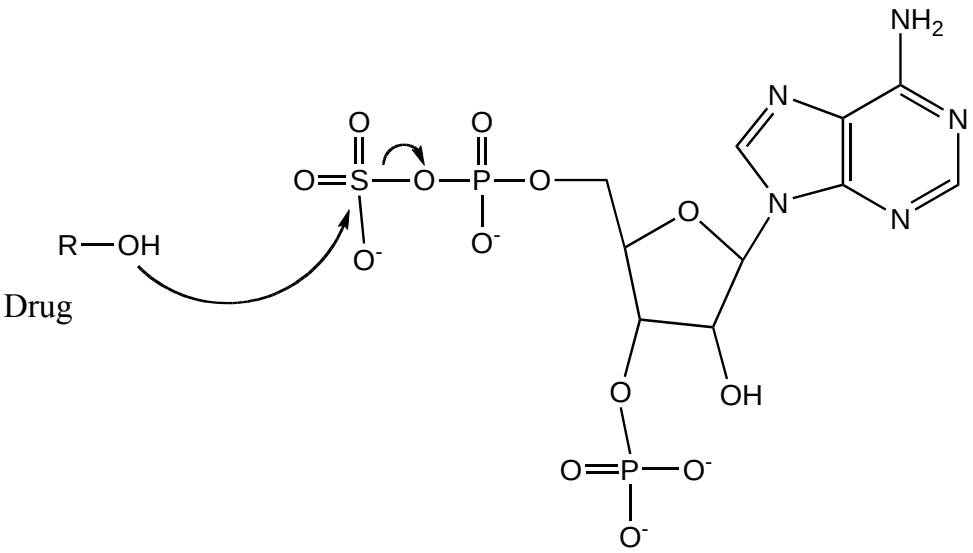
استقلاب الطور الثاني

- استقلاب الطور الثاني يربط الدواء بجزيئات أكثر القطبية لجعلها أكثر سهولة في الإطراح:

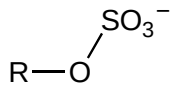


استقلاب الطور الثاني

- من تفاعلات الطور الثاني هو السلفنة:



3'-Phosphoadenosine-5'-phosphosulfate



Sulfated Drug
(more easily excreted)

استقلاب الطور الثاني

- تفاعلات الطور الثاني غالباً تزيل السمية
- تفاعلات الطور الثاني عادة ما تحدث على الجانب القطبي مثل وظائف COOH وOH وغيرها

تصنيع الدواء

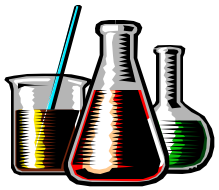
- يجب على شركات الأدوية أن تحقق أرباحا ليستمر وجودها.
- ولذلك، يجب أن تباع الأدوية بربحية عالية.
- لا بد أن تكون المواد الأولية متوافرة بسهولة ورخيصة الثمن.
- كما يجب أن يكون طريق الاصطناع فعالاً ، وبمراحل قليلة ما أمكن ، وبكواشف غير مكلفة.

- يجب أن يكون طريق اصطناع المواد الفعالة مناسباً لإنتاج كمية لا تقل عن عشرات الكيلوغرامات من المنتج النهائي.
- في بعض الحالات، قد يكون من المفيد تصميم عمليات تخمير التي تنتج مواد وسيطة متقدمة على درجة عالية من الوظيفية.

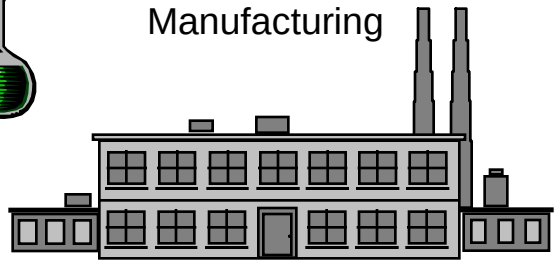
التطوير

Pre-Clinical

Pharmacology



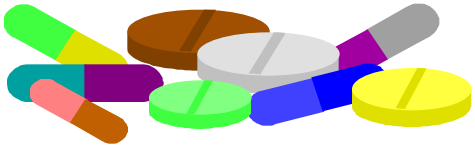
Process R&D
Chem Eng. R&D
Manufacturing



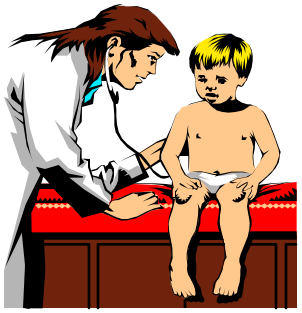
Safety Assessment
Toxicology

Drug Metabolism
(ADME)

Pharmaceutical R&D
Formulation



Bio Process R&D



Clinical Investigator
& patient

Clinical Pharmacology
Clinical Research

Regulatory Affairs
Project Planning & Management
Marketing

Statistics & Epidemiology
Data Coordination
Research Information Systems
Information Services

Clinical

السمية

- يجري التعرف على سمية toxicity المركب المرشح على نماذج مختلفة من حيوانات التجربة.

السمية

- معايير السمية تصبح أكثر صرامة ، وهي تتطور باستمرار.
- يجب أن تطبق اختبارات السمية على العضوية الحية (أي الحيوانات).
- قد يختلف الاستقلاب قليلاً عند حيوان ما عن حيوان آخر.
- دواء ما قد يكون ساماً لنوع معين من الحيوانات، ولا يكون كذلك عند حيوان آخر.

Thalidomide

- جرى تطوير دواء Thalidomide من قبل شركة الأدوية الألمانية Grünenthal.
- بيع هذا الدواء بين العامين ١٩٥٧-١٩٦١ لدى نحو ٥٠ دولة تحت ٤٠ اسماً على الأقل.
- جرى وصف ثاليدوميد بشكل رئيسي أواخر عام ١٩٥٠ وأوائل عام ١٩٦٠ للنساء الحوامل كمضاد للغثيان الصباحي، وكعامل مساعد على النوم.
- قبل تحرير ثاليدوميد للبيع، تبين أنه لم تجر عليه اختبارات كافية لتقييم سلامته، لذلك كانت النتائج كارثية عند الأطفال المولودة من نساء كن قد تناولن ثاليدوميد أثناء فترة الحمل.

may depend on the safety of 'Distaval'

Consider the possible outcome on a case such as this—but the subtle overlaid a conventional barbiturate. Year by year, the barbiturates claim a mounting toll of accidental victims. Yet it is simple enough to use a sedative and hypnotic which is both highly effective . . . and extraordinarily safe. 'Distaval' has been prescribed for over three years in this country . . . where the accidental poisonings (safe as sedatives ought but there is no case on record in which even gross overdosage with 'Distaval' has had harmful results.

'DISTAVAL'

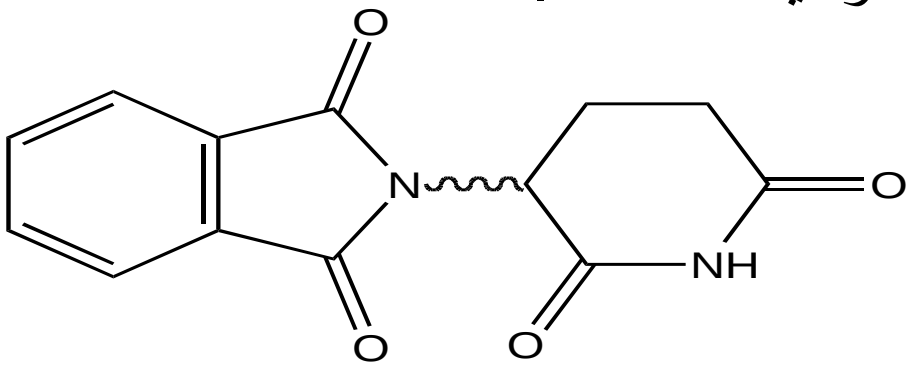
63

Thalidomide

Thalidomide

من العام ١٩٥٦ إلى العام ١٩٦٢، ولد ما يقارب من ١٠٠٠٠ طفلاً بتشوهات شديدة، بما في ذلك تفقم الأطراف، لأن أمهاتهم كن قد تناولن ثاليدوميد خلال فترة الحمل.

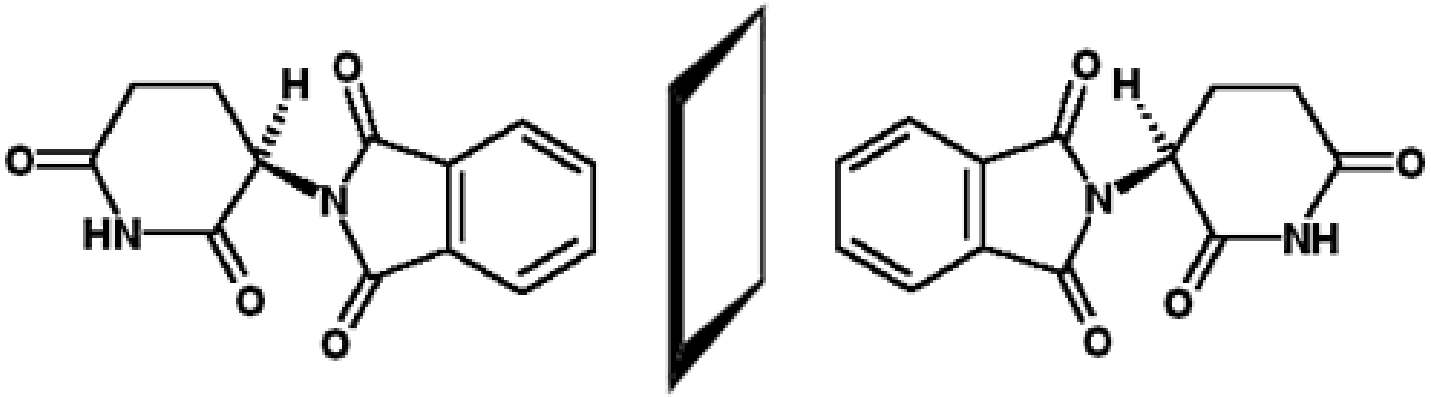
في عام ١٩٦٢، وفي رد فعل على هذه المأساة، سن الكونغرس في الولايات المتحدة قوانين تتطلب اختبارات المأمونية أثناء الحمل قبل أن يحصل الدواء على موافقة للبيع في الولايات المتحدة.



Thalidomide

التفقم يعني ظهور الأطراف قصيرة جداً عند المواليد، والعظام الطويلة تكون مختفية تماماً ، كما يصبح مظهر اليدين والقدمين أحياناً على شكل زعانف.

The two enantiomers of Thalidomide



R-Thalidomide
(sleep-inducing)

S-Thalidomide
(teratogenic)

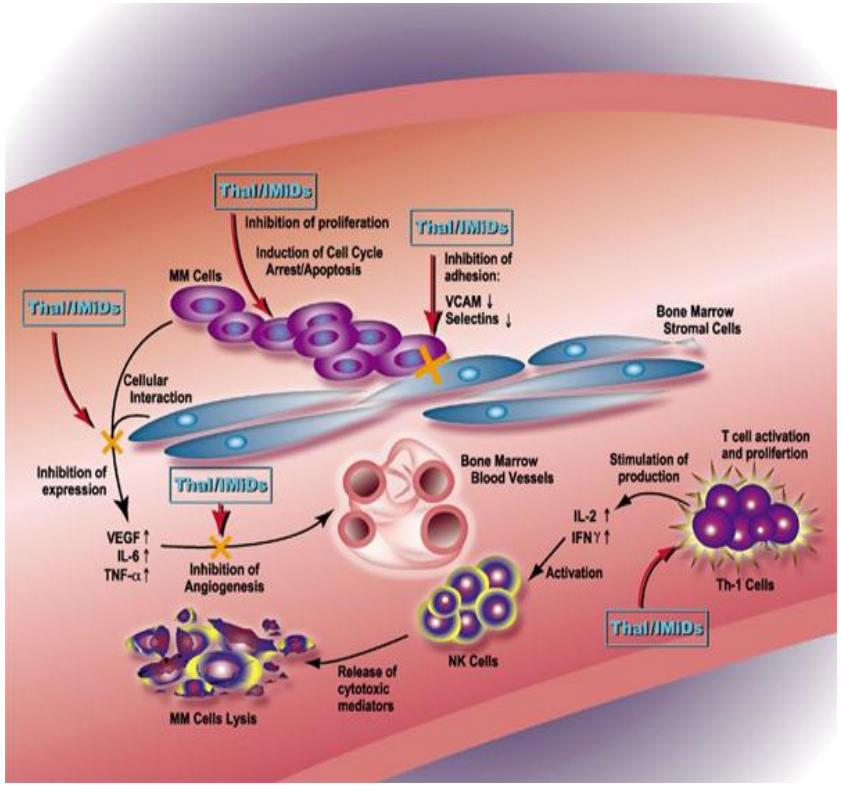
Thalidomide

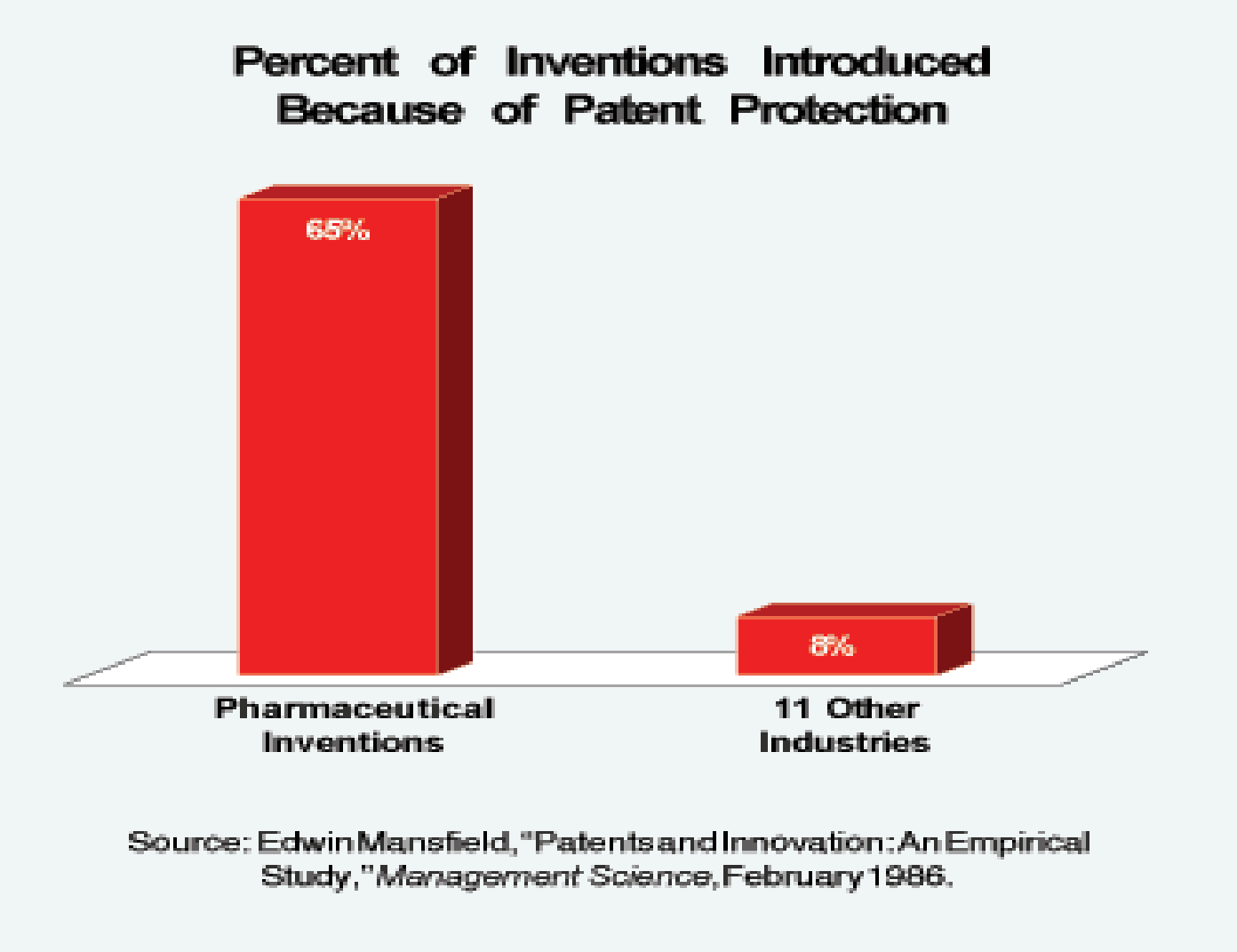
استمر الباحثون العمل بذلك الدواء. وبعد فترة وجيزة من تصريحات النفي عن المسؤولية ، اكتشف أحد الأطباء تأثيرات مضادة للالتهاب لمركب ثاليدومايد، ثم ما لبث الأمر أن بدأ البحث عن استخدامات جديدة للدواء بالرغم من آثاره الماسخة teratogenic .

وجد أن المرضى الذين يعانون من ذئبه حمامية عقدية erythema nodosum leprosum، وهي حالة مرض جلدي مؤلم مرتبطة بالجذام، شهدت تخفيفاً للألم من خلال استخدام ثاليدومايد.

Thalidomide

- أظهرت أعمال أخرى أجريت في العام ١٩٩١ من قبل الدكتور Gilla Kaplan في جامعة Rockefeller في مدينة نيويورك أن ثاليدوميد يعمل في حالة الجذام من خلال تثبيط العامل ألفا لنخر الورم.
- تشاركت Kaplan مع Celgene Corporation لمواصلة تطوير الفعاليات الجديدة للثاليدوميد.
- أظهرت الأبحاث اللاحقة أن يكون ثاليدوميد فعالاً في المايلوما المتعددة، وتمت الموافقة عليه الآن من قبل ادارة الاغذية والأدوية للاستخدام في هذا النوع الأورام الخبيثة. وهناك دراسات جارية لمعرفة آثار الدواء على التهاب السحايا، وداء كرون، وعدة أنواع من السرطانات.





- يُسجل الدواء كبراءة اختراع

- يجري تصميم عمليات التصنيع
- تبدأ بعد ذلك الدراسات السريرية والتي تنتهي بتسويق الدواء

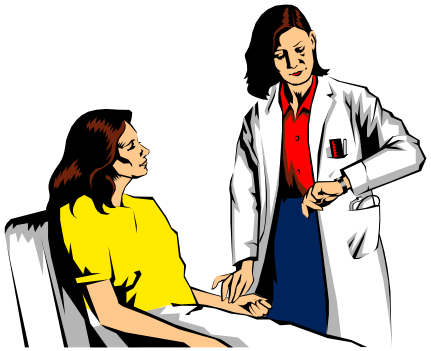
الدراسات السريرية

Clinical Studies

Investigational New Drug application

IND

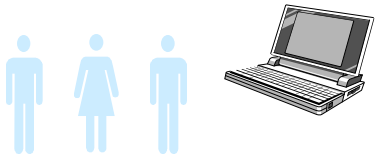
Clinical Trials



Phase I

Product Profile → Marketing SOI

20 - 100 healthy volunteers take drug for about one month



Information Learned
1. Absorption and metabolism
2. Effects on organs and tissue
3. Side effects as dosage is increased

Remote data entry

Phase II

Several hundred health-impaired patients

Treatment Group Control Group

Information Learned
1. Effectiveness in treating disease
2. Short-term side effects in health -impaired patients
3. Dose range

Phase III

Hundreds or thousands of health-impaired patients

Information Learned
1. Benefit/risk relationship of drug
2. Less common and longer term side effects
3. Labeling information

Compassionate Use

التجارب السريرية
Clinical Trials

- الطور الأول: يجري اختبار الدواء على متطوعين أصحاء لتحديد السمية المقابلة للجرعة المقترحة وللكشف عن الآثار الجانبية غير المتوقعة

التجارب السريرية
Clinical Trials

- الطور الثاني:

يجري اختبار الدواء على مجموعة صغيرة من المرضى لمعرفة فيما إذا كان الدواء يملك أي أثر مفيد، وتحديد الجرعة اللازمة لهذا الغرض.

Phase 2

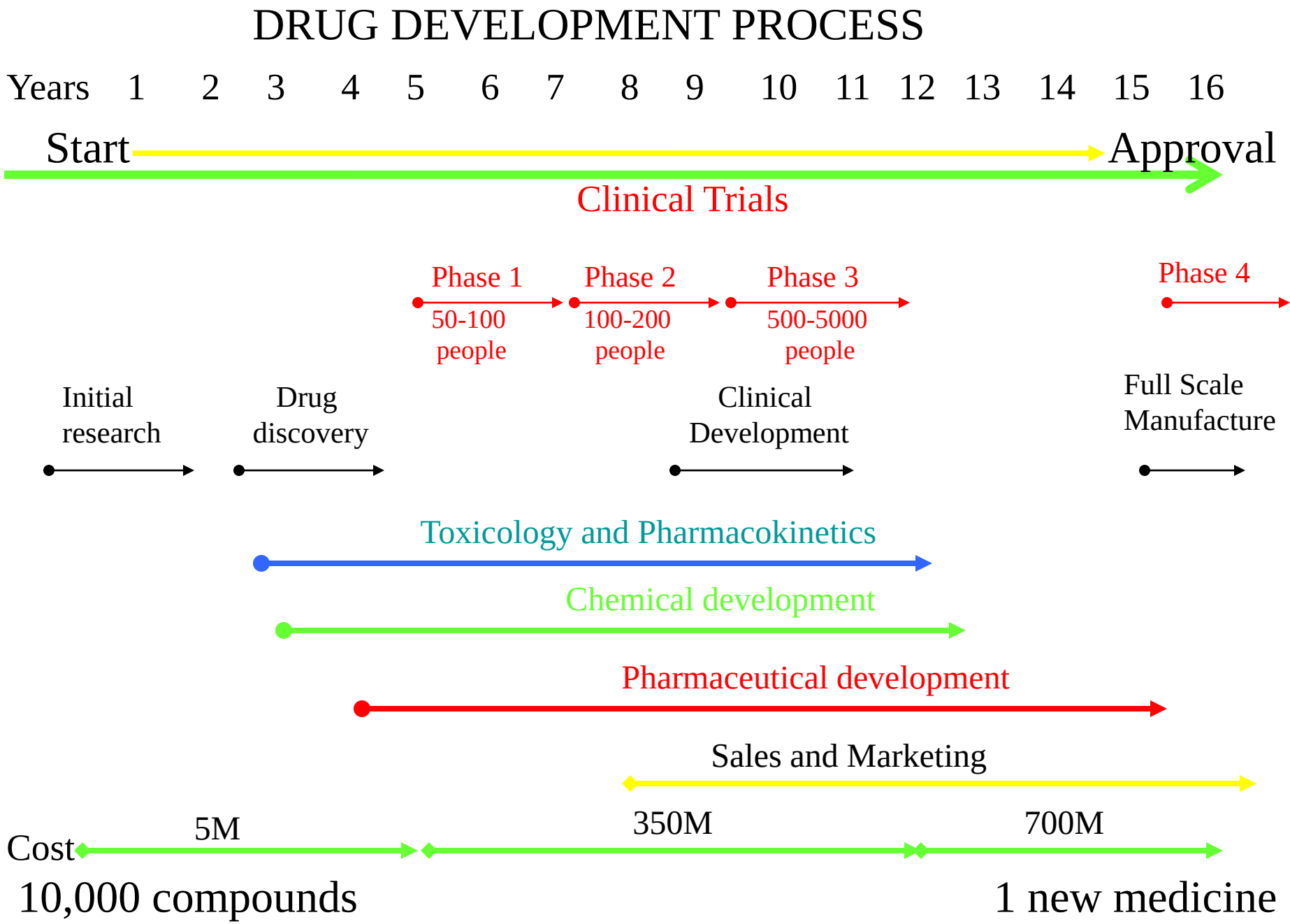
A Phase II trial provides information about how well a new drug or treatment works and it's safety

التجارب السريرية
Clinical Trials

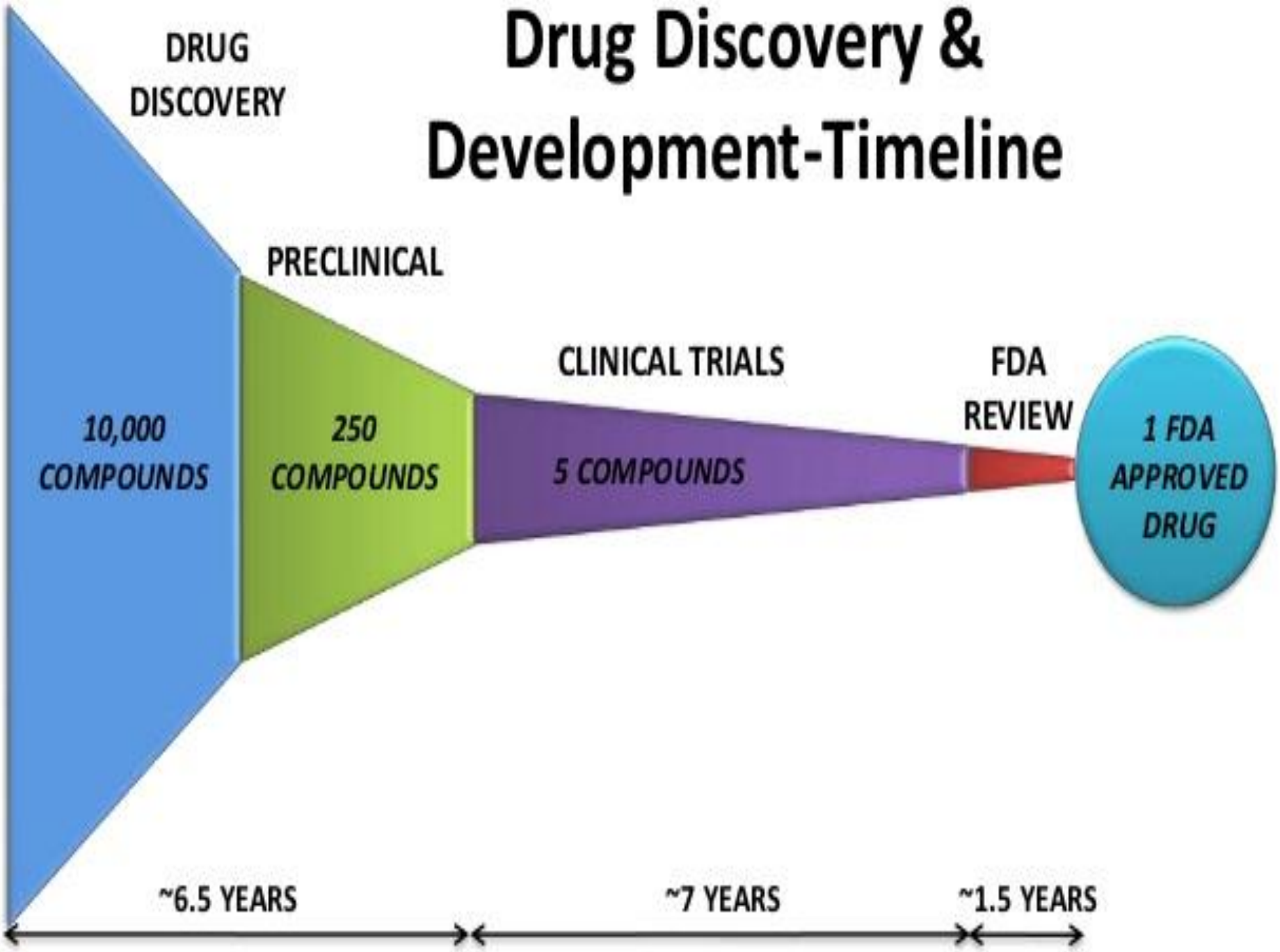
- الطور الثالث: يجري اختبار الدواء على مجموعة أكبر من المرضى، مع إجراء المقارنة مع العلاجات القائمة حالياً، ومع الدواء الغفل (وهمي).

التجارب السريرية
Clinical Trials

- الطور الرابع: يوضع الدواء في السوق مع مراقبة التأثيرات الجانبية على المرضى.


DRUG DEVELOPMENT PROCESS
Years 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Start
Approval
Clinical Trials
Phase 1
50-100 people
Phase 2
100-200 people
Phase 3
500-5000 people
Phase 4
Initial research
Drug discovery
Clinical Development
Full Scale Manufacture
Toxicology and Pharmacokinetics
Chemical development
Pharmaceutical development
Sales and Marketing
Cost
5M
350M
700M
10,000 compounds
1 new medicine

Drug Discovery & Development-Timeline



Rank	Company headquarters [website]	2015 Rx Sales (USD in mln)	2015 R&D spend (USD in mln)	2015 Top-selling Drugs [USD in mln]
1	**Pfizer** **New York, New York** [pfizer.com]	$43,112	$7,678.0	Prevnar 13 [5,940] Lyrica [4,839] Enbrel [3,333]
2	**Novartis** **Basel, Switzerland** [novartis.com]	$42,467	$8,465.3	Gleevec [4,658] Gilenya [2,776] Lucentis [2,060]
3	**Roche** **Basel, Switzerland** [roche.com]	$38,733	$8,452.1	Rituxan [7,321] Avastin [6,945] Herceptin [6,794]
4	**Merck & Co.** **Kenilworth, New Jersey** [merck.com]	$35,244	$6,613.0	Januvia [3,863] Zetia [2,526] Janumet [2,151]
5	**Sanofi** **Paris, France** [sanofi.com]	$34,896	$5,638.2	Lantus [7,089] Plavix [2,140] Lovenox [1,907]
6	**Gilead Sciences** **Foster City, California** [gilead.com]	$32,151	$3,018.0	Harvoni [13,864] Sovaldi [5,276] Truvada [3,459]
7	**Johnson & Johnson** **New Brunswick, New Jersey** [jnj.com]	$29,864	$6,821.0	Remicade [5,779] Stelara [2,474] Zytiga [2,231]
8	**GlaxoSmithKline** **Brentford, England** [gsk.com]	$27,051	$4,731.1	Seretide/Advair [5,625] Pediarix [1,120] Triumeq [1,116]
9	**AstraZeneca** **London, England** [astrazeneca.com]	$23,264	$5,603.0	Crestor [5,017] Symbicort [3,394] Nexium [2,496]
10	**AbbVie** **North Chicago, Illinois** [abbvie.com]	$22,724	$3,617.0	Humira [14,012] Viekira Pak [1,639] Lupron [826]

Source: EvaluatePharma® April 2016, Evaluate Ltd, www.evaluate.com

How the listings were compiled: 2015 R&D Spend and 2015 Rx Sales analyses were provided by life science market intelligence firm Evaluate Ltd via its EvaluatePharma® service, www.evaluate.com. *Pharm Exec* would like to thank EvaluatePharma® for assisting in the development of this year's Pharma 50 listing. EvaluatePharma® takes sales estimates from leading equity analysts to create a consensus sales forecast, currently to 2022. Evaluate's Sales and R&D Spend figures represent the fiscal year that ended in 2015. For most American and European companies, that means the year ending December 31, 2015. For many Japanese companies, the fiscal year ending March 31, 2016, was used. Historic averages were used in the conversion of companies' native currency to USD.

شكراً لإصغائكم

محمد عامر المارديني