

آشنایی با مبانی صنعت دارو سازی در ایران

گروه دارویی آژند

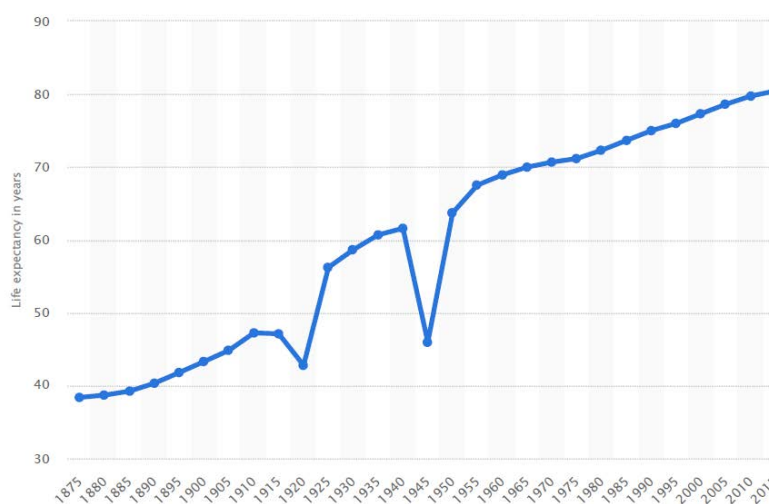
1400/08/18

این نوشتار بمنظور آشنایی پرسنل گروه دارویی آژند با مبانی صنایع دارویی در ایران تدوین شده. مطالعه این نوشتار موجب موفقیت پرسنل گروه دارویی آژند در انجام وظایف محوله خواهد شد. صنعت داروسازی در ایران ژنریک می باشد و در حال حاضر 97٪ داروهای مورد نیاز کشور در داخل تولید می شوند و 3٪ باقیمانده وارداتی هستند. کل بودجه داروی کشور نزدیک به 20 هزار میلیارد تومان است و 3٪ واردات نزدیک به 40٪ این بودجه را شامل می شود (8 هزار میلیارد تومان) و 97٪ تولید داخل 60٪ بقیه (12 هزار میلیارد تومان) را شامل می شود. دلیل فساد عمیق و وسیع در سازمان غذا و دارو همین عدم تناسب درصد ها و درآمد ها است. گروه دارویی آژند در 3 بخش اصلی صنایع دارویی کشور شامل تولید مواد موثره دارویی، تولید دارو و پخش دارو فعال می باشد. هر بخش از صنایع دارویی کشور دارای سندیکای ویژه آن بخش می باشد (مواد اولیه دارویی، دارو و پخش). تولید کلیه مواد دارویی تحت شرایط ویژه انجام می شود و این صنعت تحت نظارت کامل سازمان غذا و دارو می باشد. مسئول فنی و مدیر عامل هر شرکت موظف به اطمینان از تولید مواد دارویی تحت شرایط تعریف شده می باشند.

مقدمه

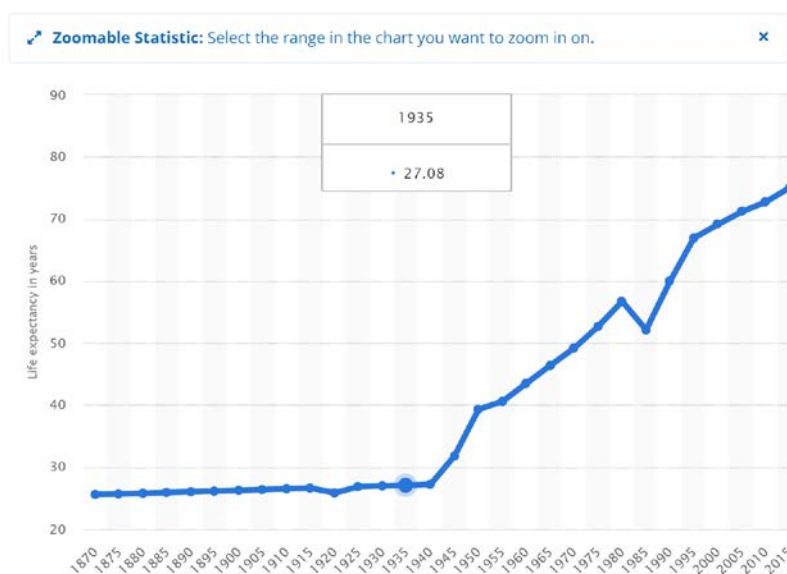
اهمیت دارو برای همه روشن است و به همین دلیل صنایع دارویی در هر کشور از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد. تا 110 سال قبل که ابتدای صنعت دارو سازی در اروپا به حساب می آید، امید به زندگی در کشور آلمان 47 سال بود که اکنون به 81 سال رسیده (دو مرحله کاهش به دلیل جنگ جهانی اول و دوم است).

Life expectancy (from birth) in Germany, from 1875 to 2020*



در ایران نیز 110 سال قبل امید به زندگی 27 سال بوده که حالا به 76 سال رسیده.

Life expectancy (from birth) in Iran from 1870 to 2020*



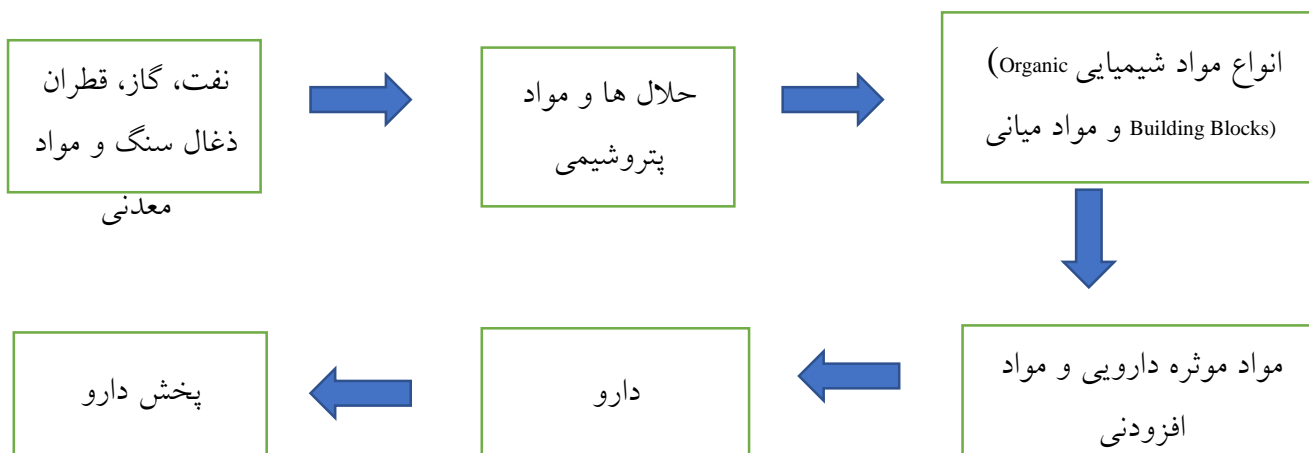
افزایش عمر متوسط بشر در سراسر دنیا عمدتاً به دلیل کشف، طراحی ملکول های دارویی و تولید داروهای متعدد است که نقش بسیار مهمتری از درمان بیماری‌رسانی دارد. صنعت دارو بخشی از صنایع شیمیایی هر کشور می باشد و شرکت های داروسازی بسیار بزرگ چند ملیتی، که امروزه دارای درآمدهای چند ده میلیارد دلاری می باشند، در ابتدای قرن بیستم توسط شرکت های تولید مواد شیمیایی تاسیس شدند. اولین مواد شیمیایی که در اوایل قرن گذشته مصرف دارویی پیدا کردند در واقع رنگینه هایی بودند که در صنایع نساجی استفاده می شدند.

Paul Ehrlich شیمی دان بزرگ آلمانی، که در ابتدای قرن 20 در شرکت صنایع شیمیایی **Hoechst** بر روی سنتز و تولید رنگینه ها برای مصرف در صنایع نساجی کار می کرد، بعنوان پدر داروسازی مدرن شناخته می شود. وی کلیه رنگینه های سنتز شده در آزمایشگاه خود را برای خواص ضد میکروبی بررسی می نمود. از جمله این مواد تعداد زیادی از مشتقات آرسنیک بود که **Arsphenamine (Compound 606)** خواص ضد میکروبی بسیار خوبی بر علیه باکتری **Treponema pallidum** از خود نشان داد و در سال 1910 با نام تجاری **Salvarsan** برای مداوای قطعی بیماری های مقاربتی توسط شرکت شیمیایی **Hoechst** وارد بازار شد. بیماری های مقاربتی باعث مرگ بسیار فجیع میلیون ها نفر در سال می گردید و **Arsphenamine** بعنوان معجزه در درمان این بیماری شناخته شد.



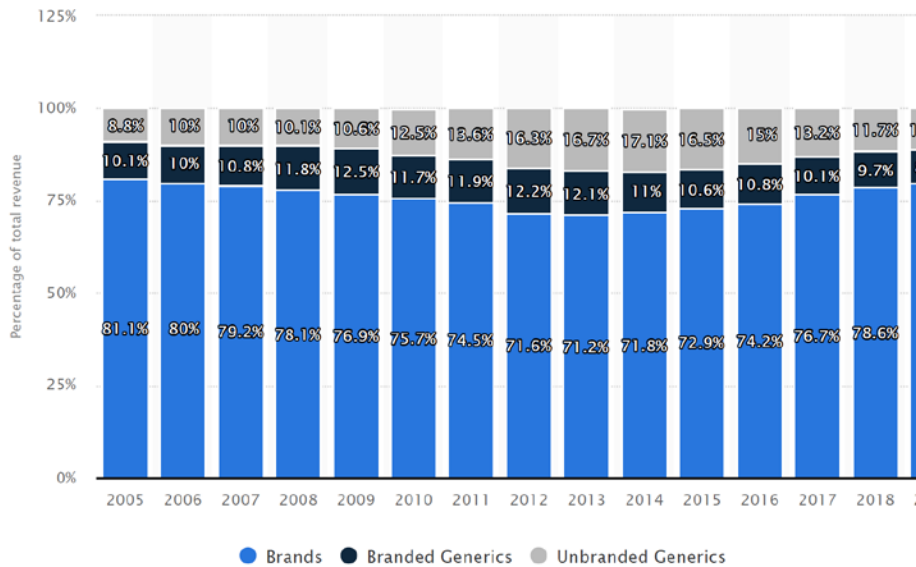
تئوری "گلوله نقره ای" (Silver Bullet) توسط Ehrlich برای مداوای بیماری‌ها با مواد شیمیایی سنتز شده توسط بشر مطرح گردید. وی در سال 1908 برنده جایزه نوبل شیمی گردید. تولید صنعتی Arsphenamine برای مداوای بیماری‌های مقاربتی و اولین بچ صنعتی اسپرین بعنوان مسکن در سال 1902 در شرکت صنایع شیمیایی Bayer آلمان سرآغاز تجاری شدن صنعت داروسازی مدرن گردید. در سال 1932 شیمی دان آلمانی دیگری بنام Josef Klarer در شرکت Bayer خواص میکروپ کشی رنگینه دیگری بنام سولفانامید را بررسی نمود که مشتقات آن کماکان برای مهار بیماری‌های عفونی مصرف می‌شود.

شمای کلی صنعت دارو در زیر خلاصه شده که نشان می‌دهد پایه و اساس صنعت داروسازی صنایع شیمیایی می‌باشد.



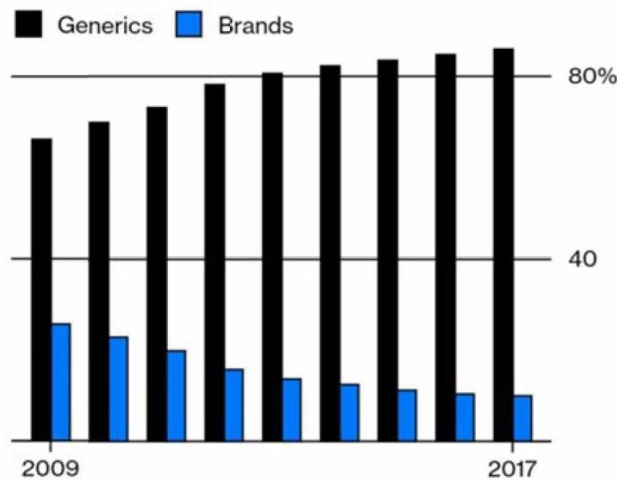
حجم دلاری صنایع دارویی دنیا 2.2 تریلیون دلار می‌باشد. صنایع دارویی شامل دو بخش Brand و Generic است. شرکت‌های Brand های کاشف یا طراحی کننده داروها هستند و هزینه بالایی برای وارد نمودن دارو

های جدید به بازار متحمل می شوند. سهم شرکت های برند 80٪ از ارزش بازار جهانی دارو است (حدود 1.75 تریلیون دلار) و 20٪ بقیه متعلق به شرکت های ژنریک و برند ژنریک می باشد.



ولی درصد نسخ دارو های ژنریک نزدیک به 90٪ و داروهای برند 10٪ است.

Share of U.S. Prescriptions



Data: IQVIA

وارد نمودن هر داروی جدید به بازار از طراحی یا کشف، مطالعات پیش کلینیکی، مطالعات کلینیکی و اخذ تاییدیه از سازمان های ناظر بر دارو، نزدیک به 2.5 میلیارد دلار هزینه دارد. بخش عمده این هزینه صرف مطالعات پیش کلینیکی در دو نوع پستاندار برای بررسی اثر بخشی و سمیت و متعاقبا مطالعات کلینیکی در انسان برای احراز عدم سمیت بالا (فاز 1)، اثر بخشی (فاز 2) و تعیین بهترین دوز دارو (فاز 3) می باشد که در صورت مناسب بودن نتایج داروی جدید تاییدیه مشروط از سازمان ناظر بردارو اخذ نموده و داروی جدید به بازار وارد می شود. فاز 4 کلینیکی

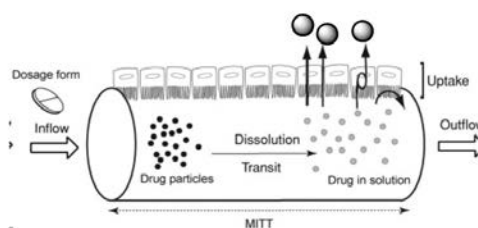
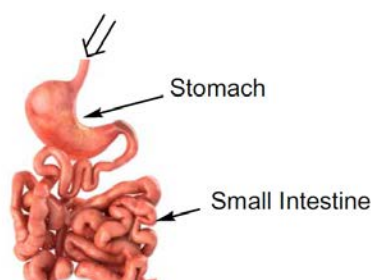
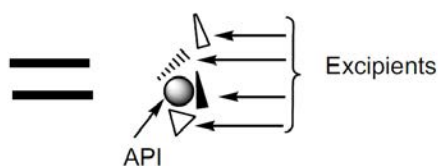
پس از ورود مشروط داروی جدید به بازار شروع می شود و چون داروی جدید مورد استفاده میلیون ها نفر قرار می گیرد ارزش آماری بسیار بالایی دارد. پزشکانی که این دارو های جدید را تجویز می نمایند موظف به دادن گزارش ماهیانه در مورد عوارض جانبی بالقوه به سازمان ناظر بر دارو می باشد. پس از اتمام فاز 4 مطالعات کلینیکی و در صورت قابل قبول بودن عدم سمیت و اثر بخشی و بهترین دوز داروی جدید تأییدیه کامل (غیر مشروط) از سازمان ناظر بر دارو دریافت می نماید. مطالعات کلینیکی فاز های 1 الی 4 فاز اول طبق پروتکل های مشخص در بیمارستان ها و تحت نظر متخصصین پزشکی و علوم دارویی طی چندین سال انجام می گردد.

قوانین مالکیت فکری در کشورهای عضو سازمان تجارت جهانی، تولید، فروش و پخش دارو های جدید را برای مدت حداکثر 21 سال به شرکت کاشف می دهد و هیچ شرکت دیگری طی زمان اعتبار مالکیت فکری مجاز به تولید داروی جدید نمی باشد. قیمت دارو های جدید نیز عملاً در اختیار شرکت کاشف آن می باشد. به همین دلیل دارو های Brand معمولاً گران می باشند. به این ترتیب، شرکت کاشف دارو علاوه بر جبران هزینه های (تقریباً 2.5 میلیارد دلار) سود سرشاری می برد که از آن محل می تواند اقدام به طراحی یا کشف دارو های جدید دیگر بنماید. تعداد شرکت های داروسازی برند در دنیا کمتر از 40 شرکت است و فروش آن ها از 6-7 تا چند 10 میلیارد دلار در سال است. اکثر شرکت های دارو سازی Brand آمریکایی هستند و چند شرکت داروسازی اروپایی و ژاپنی هم در جمع شرکت های Brand وجود دارند. چین و هند، بعنوان بزرگترین تولیدکنندگان دارو های ژنریک در دنیا، یا سایر کشور های جهان فاقد شرکت های دارو سازی Brand می باشند.

بخش دیگر صنعت دارو شرکت های ژنریک هستند که بعد از انقضای مالکیت فکری دارو ها (حداکثر 21 سال از زمان اعطای مالکیت فکری بصورت ثبت اختراع) مجاز به تولید آن دارو ها می باشند. نظر به این که شرکت های ژنریک ملزم به انجام آزمایشات کلینیکی نمی باشند (زیرا عدم سمیت بالا، اثر بخشی و تعیین بهترین دوز دارو در انسان از قبلاً طی مطالعات کلینیکی شرکت Brand مشخص شده) داروی ثبت اختراع منقضی را با قیمت های بسیار ارزاتر به بازار ارائه می کنند (قانون Waxman-Hatch). کلیه شرکت های داروسازی ایران شرکت های ژنریک می باشند. هزاران شرکت ژنریک در سراسر دنیا مشغول به فعالیت می باشد و دو کشور چین و هند بزرگترین تولید کنندگان صنایع دارویی ژنریک در دنیا به حساب می آیند. در برخی موارد، شرکت های Brand لیسانس تولید دارو های جدید خود را به شرکت هایی در کشورهای دیگر و بخصوص هند و چینی می دهند (Cross Licensing) و در عوض درصدی از درآمد آن شرکت ها را دریافت می کنند که نظر به جمعیت بالای دو کشور هند و چینی درآمد قابل توجهی می باشد. ایران عضو سازمان تجارت جهانی نمی باشد و الزامی به رعایت قوانین مالکیت فکری (ثبت اختراع) ندارد و شرکت های دارویی ایرانی مجاز به تولید دارو های بسیار جدید تحت مالکیت فکری شرکت های Brand می باشند.

اکثر دارو ها بصورت خوراکی (قرص، کپسول، ساشه) مصرف می شوند. جذب دارو ها پس از آزاد شدن (م م د) از فرم دارویی در روده کوچک انجام می شود و (م م د) توسط مویرگ ها به سرخرگ اصلی کبدی وارد شده و (م م د) وارد کبد می شود. بخشی از (م م د) در کبد تخریب بیوشیمیایی (متابولیزه) می شود که مقدار (م م د) تخریب

شده بستگی به مشخصه های ژنتیکی افراد دارد (First Pass Effect). مثلا داروی محار کننده ترشح اسید معده Omeprazole در جمعیت های آسیای شرقی 100٪ تخریب می شود و لذا فاقد اثر بخشی می باشد. لاکن تخریب کبدی مشتق دیگر این دارو بنام Pantoprazole بسیار کمتر است و لذا از اثر بخشی مناسب در جمعیت های آسیای شرقی برخوردار می باشد. م م د پس از خروج از رگ اصلی کبد به پروتئین های سرم خون متصل شده و از طریق مویرگ ها در تمام بدن انسان پخش می شود و به بافت های هدف می رسند.



مواد موثره دارویی

فعالیت بیوشیمیایی هر دارو به دلیل ماده موثره دارویی (م م د) آن است. عموماً 3 نوع (م م د) در صنعت دارو استفاده می شوند. شیمیایی، طبیعی و بیو فارماسوتیکالز (شامل مونوکلونال آنتی بادی ها و انواع اسید های نوکلئیک طراحی شده). مواد شیمیایی بصورت سنتتیک در کارخانه های (م م د) از انواع مواد شیمیایی میانی تولید می شوند که مواد میانی نیز از مواد شیمیایی پایه (Organic Building Blocks) ساخته می شوند. مواد طبیعی شامل مواد تخمیری که برای تولید آن ها از انواع قارچ ها استفاده می شود و مونوکلونال آنتی بادی ها که بعنوان دارو های بیو فارماسوتیکال (دارو های نو ترکیب) از 3 دهه پیش وارد بازار شده و هر روز انواع مختلف آن ها برای بیماری های متفاوت استفاده می شوند.

نظر به این که انواع دارو ها در اشکال مختلف دارویی مانند قرص، کپسول، ساشه، شربت، آمپول تزریقی، یا شیاف وارد بدن انسان می گردند یا با بدن انسان در تماس قرار می گیرند (انواع کرم ها)، لازم است کیفیت آن ها از همه نظر با آزمایشات دقیق شیمیایی و فیزیکی احراز شود. این آزمایشات در فارماکوپه های مختلف تعریف و با جزئیات کامل توضیح داده شده اند. مشخصه های شیمیایی یا فیزیکی هر (م م د) که در فارماکوپه آمده باشد در مونوگراف

رسمی **Official Monograph** آن (م م د) منعکس گردیده است. دو فارماکوپه معروف و مورد استفاده در دنیا فارماکوپه های آمریکا و بریتانیا می باشند:

(United States Pharmacopoeia = USP, British Pharmacopoeia = BP).

آزمایشات شیمیایی فارماکوپه برای هر (م م د) شامل موارد زیر می باشد:

1. شناسایی (Identification) با روش اسپکتروسکوپی (IR)
2. تعیین مقدار (Assay) با روش های مختلف مانند HPLC, Titration و غیره)
3. درجه خلوص (Purity) با روش HPLC یا ندرتا (TLC)
4. مقادیر حلال های الی موجود در (م م د) (Organic Volatile Impurities = OVI) با روش گاز کروماتوگرافی)
5. اندازه گیری رطوبت (Loss on Drying = LOD) با خشک کردن م م د در اون)
6. فلزات سنگین (Heavy Metals) با روش شیمیایی مرطوب یا جذب اتمی (Atomic Absorption)
7. آزمایشات میکروبی (با کشت میکروبی نمونه (م م د) و بررسی تعداد کلونی های میکروبی)

تنها آزمایشات فیزیکی که به ندرت برای برخی (م م د) در فارماکوپه قید می شود برای تعیین فرم کریستالی است زیرا برخی (م م د) دارای فرم های کریستالی مختلف می باشند (Polymorphism) و فرم های کریستالی مختلف یک (م م د) دارای حلالیت، نقطه ذوب، وزن مخصوص، سختی، مشخصه نوری، شکل کریستالی، فشار بخار و مشخصه های استاتیک متفاوت می باشند و ممکن است در فرمولاسیون داروی مربوطه موثر باشد. لذا ممکن است یک پلی مورف با نرخ متفاوتی از پلی مورف دیگر از طریق روده کوچک جذب شده و وارد جریان خون بشود. در صورت وجود پلی مورفیزم، نوع دارویی آن در مونوگراف ذکر می شود (مثلا فرم دارویی Carbamazepine فرم بتا است و فرم آلفای آن برای مصرف دارویی مناسب نیست). آزمایش تشخیص نوع پلی مورفیزم با استفاده از ایکس ری پودر (Powder X-Ray) یا تغییرات نقطه ذوب (Differential Scanning = DSC) Colorimetry انجام می شود.

برای آزمایش درجه خلوص لازم است از روش HPLC معتبر سازی شده استفاده شود. کلیه روش های HPLC که در مونوگراف های فارماکوپه ها آمده اند معتبر می باشند. همچنین، لازم است از نمونه های ناخالصی های شناخته شده، که از فارماکوپه مربوطه (USP, BP) خریداری می شوند، استفاده شود که به آنها Related Compounds RC گفته می شود. مقادیر این نمونه ها (RCs) بسیار کم (بین 10 الی 25 میلی گرم) و قیمت های آن ها بسیار بالا می باشد (هر نمونه بطور متوسط 250 دلار) چون تائید فارماکوپه دارند فرانس استاندارد های اولیه هستند (Primary Reference Standard). این نمونه های گران قیمت در چند آزمایش HPLC مصرف می شوند و شرکت های دارو سازی برای صرفه جویی در هزینه ها طبق ضوابط تعریف شده ای اقدام به سنتز، شناسایی، تعیین مقدار و درجه خلوص و مقایسه نمونه های سنتز شده با Primary Reference Standard می نمایند. به این

نمونه ها رفرانس استاندارد های ثانویه (Secondary Reference Standard) یا استاندارد های کاری (Working Standard) می گویند که در مقادیر چند گرم سنتز می شوند و قابل استفاده در صدها آزمایش HPLC می باشند. برای (م م د) و دارو های جدید که هنوز وارد فارماکوپه نشده اند (مونوگراف ندارند) لازم است روش HPLC معتبر سازی شود و از آن برای تعیین درجه خلوص و تعیین مقدار استفاده شود.

ناخالصی های هر (م م د) دو نوع هستند. اول ناخالصی های شناخته شده (Related Compounds (RCs), Known Impurities که ساختمان شیمیایی آن ها مشخص و قابل خریداری از فارماکوپه ها می باشند (primary Ref. Std.) و یا طبق ضوابط تعریف شده قابل سنتز در شرکت های تولید مواد دارویی می باشند (Secondary Ref.Std.

دوم ناخالصی های نا شناخته که ساختمان شیمیایی آن ها نامعلوم است. قاعده کلی برای مقدار مجاز ناخالصی ها هر ناخالصی شناخته شده حد اکثر 0.2٪، هر ناخالصی نا شناخته حد اکثر 0.1٪ و جمع ناخالصی ها حد اکثر 0.5٪. روش معمول برای تعیین درجه خلوص (م م د) HPLC است. البته، محدوده مجاز ناخالصی ها در مونوگراف فارماکوپه ها مستمرا تنگ تر می شود و امروزه حد مجاز ناخالصی های شناخته شده در بسیاری از مونوگراف ها 0.1٪ است.

ورود (م م د) جدید به فارماکوپه معمولا سال ها زمانبری دارد. تا زمان انتشار مونوگراف رسمی یک (م م د) شرکت های تولید کننده برای آزاد سازی بچ های تولید شده (م م د) از روش هایی که در شرکت دارویی معتبر سازی شده اند (House Methods) استفاده می کنند. در روش House، اکثر آزمایشات مانند شناسایی، مقادیر حلال های الی، رطوبت، فلزات سنگین و آزمایشات میکروبی عمومیت دارند و می توان از روش های فارماکوپه در مونوگراف (م م د) دیگر استفاده نمود. لکن برای تعیین درجه خلوص و تعیین مقدار لازم است از روش HPLC که قادر به جدا سازی (م م د) از ناخالصی های شناخته شده و ناشناخته باشد استفاده نمود. در این حالت ستون HPLC و فاز متحرک می بایست با در نظر گرفتن ساختمان شیمیایی (م م د) انتخاب شود. شایان ذکر است که قبل از تأیید یک (م م د) معمولا هزاران مقاله علمی در خصوص روش های HPLC منتشر می گردد که این مورد قدم اول برای دست یابی به معتبر سازی روش House HPLC برای تعیین درجه خلوص و تعیین مقدار (م م د) می باشد. در عین حال، روش های HPLC در US Pharmacopoeia Forum منتشر می شود، که اگرچه مونوگراف رسمی نبوده و با گذشت زمان تغییر می کند، لکن برای ایجاد زبان مشترک بین تولید کننده (م م د) و شرکت داروسازی خریدار (م م د) موثر است.

نظر به این که (م م د) بصورت فرموله شده (دارو) وارد بدن انسان می شوند (قرص، کپسول، شربت، شیاف، آمپول تزریقی) یا با پوست انسان تماس دارند (کرم)، نه تنها باید از درجه خلوص مشخصی برخوردار باشند که در مونوگراف مربوطه مشخص شده، بلکه تولید آن ها می بایست تحت شرایط مشخصی انجام شود که به آن شرایط تولید بهینه یا Good Manufacturing Practice = GMP گفته می شود. فرآیند تولید (م م د) معمولا بصورت

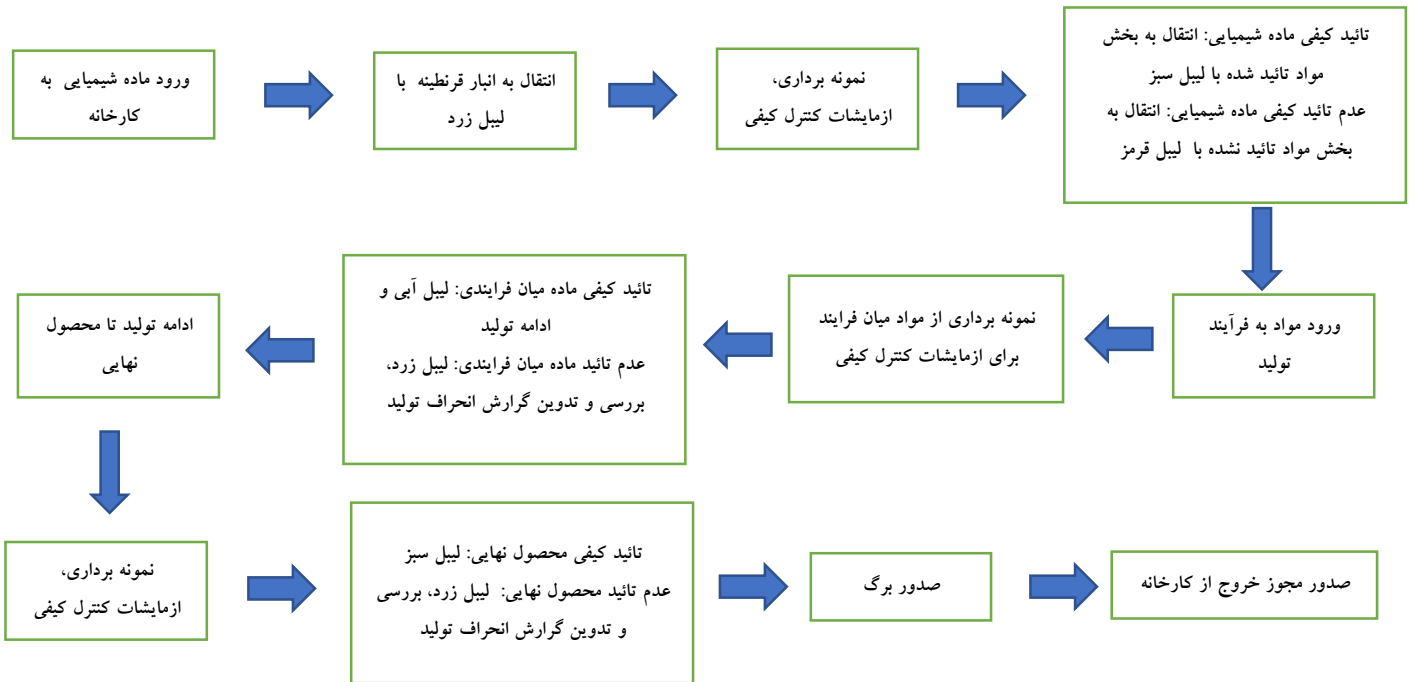
بج و با استفاده از سند کاری بج یا Working Batch Record = WBR انجام می شود. WBR کپی Master Batch Record، یا نسخه اصلی روش تولید، می باشد. هر مرحله از فرآیند با ذکر شروع و پایان مرحله توسط پرسنل مجری در سند کاری بج امضاء می شود. سه موضوع اصلی در تولید (م م د) و دارو شیمی، نحوه تولید و کنترل (Chemistry, Manufacturing, Control = CMC) است که در دوسیه محصول (م م د یا دارو) بنام Drug Master File = DMF با جزئیات کامل شرح داده می شود. این دوسیه ها بصورت الکترونیکی به سازمان ناظر بر تولید دارو، (Regulatory Agency) مانند FDA = Food and Drug Administration در آمریکا یا سازمان غذا و دارو در ایران، بصورت سند الکترونیکی (لوح فشرده) بنام Common Technical Document = CTD ارائه می شوند. کارشناسان سازمان ناظر بر دارو پس از مطالعه دقیق CTD و اطمینان از صحیح بودن CMC از خط تولید بازدید بعمل آورده و نمونه برداری می نمایند و نمونه را برای تأیید کیفی به اداره کل آزمایشگاه غذا و دارو ارسال می کنند. در صورت تأیید کیفیت (م م د)، پروانه تولید بنام شرکت تولید کننده (م م د) صادر می شود.

لازم است پایداری (م م د) در شرایط انبارداری و حمل با استفاده از تعدادی از آزمایشات مونوگراف (شناسایی، تعیین مقدار، درجه خلوص) احراز شود. مطالعات پایداری کوتاه مدت طی 6 ماه در دمای $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ رطوبت نسبی $75 \pm 5\%$ و مطالعات پایداری بلند مدت در دمای $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و رطوبت نسبی $65\% \pm 5\%$ طی 3 سال در مقاطع زمانی تعریف شده انجام می شوند. همچنین، پایداری م م د در شرایط اسیدی و بازی و تابش نور هم انجام می شود (Stress Stability Studies). این مطالعات برای شرایط انبارداری و انتقال (م م د) و همچنین آزمایشات فرمولاسیون توسط شرکت داروسازی خریدار (م م د) لازم است. مثلاً، در صورت عدم پایداری (م م د) در مقابل نور نگهداری آن در کیسه پلی اتیلنی سیاه انجام می شود یا در مواردی (م م د) باید تحت فضای نیتروژن یا در دمای پائین نگهداری و حمل شود. نتایج انواع مطالعات پایداری در DMF (م م د) منعکس می شود.

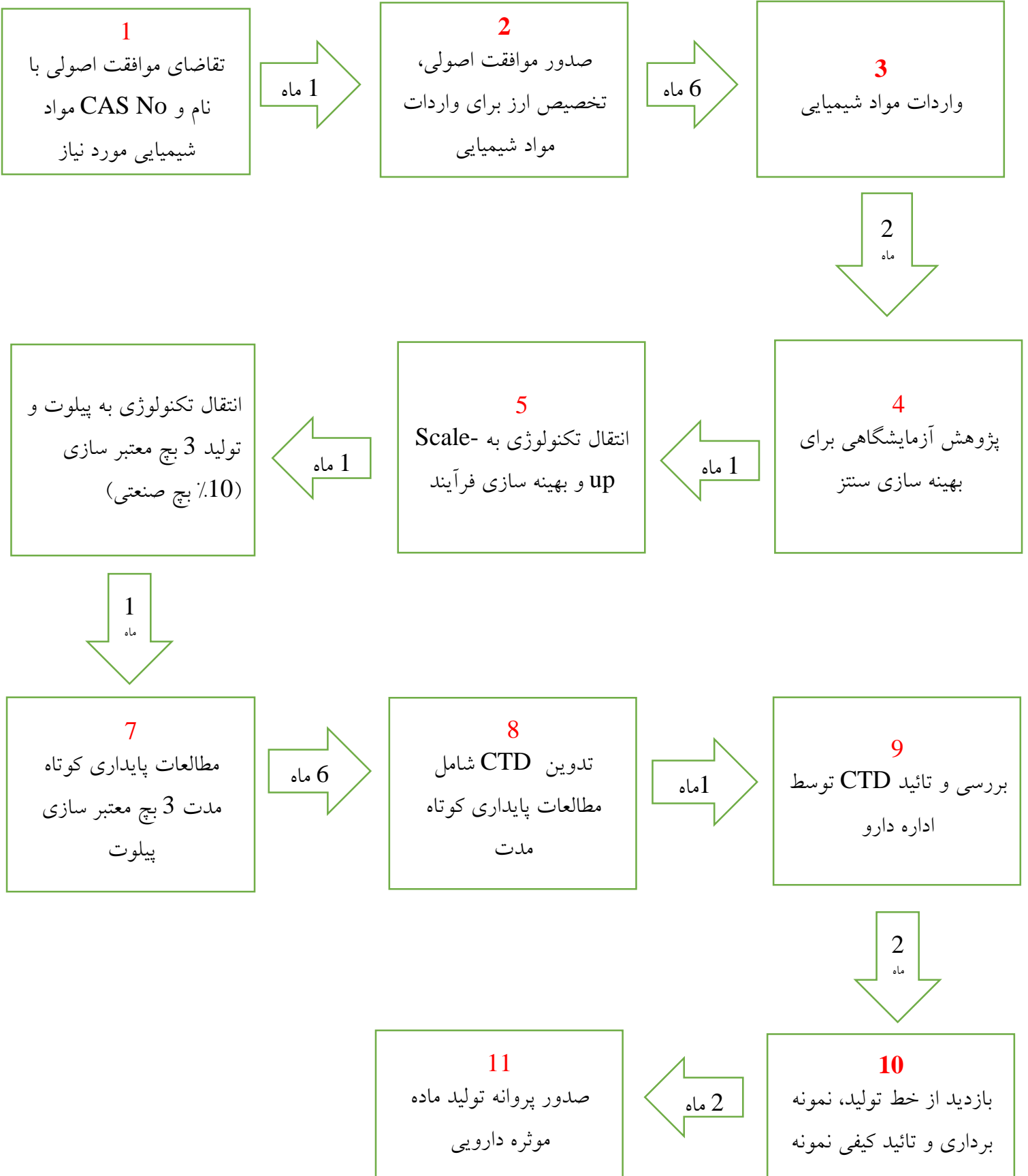
برخی از (م م د) و داروهای آن ها از توان بسیار بالایی در اثر گذاری برخوردار می باشند. (م م د) پرتوان (High Potency APIs = HiPo APIs) می بایست در سیستم های بسته تولید شوند. در این سیستم ها امکان انتشار مواد بصورت مرطوب یا خشک در فضای کار و لذا تماس آن ها با پرسنل یا محیط زیست وجود ندارد. معتبر سازی سیستم های بسته تولید با اندازه گیری حد مجاز این مواد (Occupational Exposure Limit = OEL) انجام می شود.

بخش های مختلف یک شرکت تولید کننده (م م د) شامل بازرگانی خارجی، بازرگانی داخلی، آزمایشگاه کنترل کیفیت، تضمین کیفیت (مسئول فنی)، مدیریت مواد، تولید، مهندسی و فنی و فروش می باشد. مدیرعامل و مسئول فنی مسئولیت تولید (م م د) را در شرایط GMP دارند و کیفیت مشخص شده در فارماکوپه را دارند.

شمای کلی حرکت مواد شیمیایی از ورود به کارخانه دارویی تا خروج آن به شکل (م م د) در زیر نشان داده شده:



فرآیند قانونی و زمانبری کسب پروانه تولید موثره دارویی در ایران



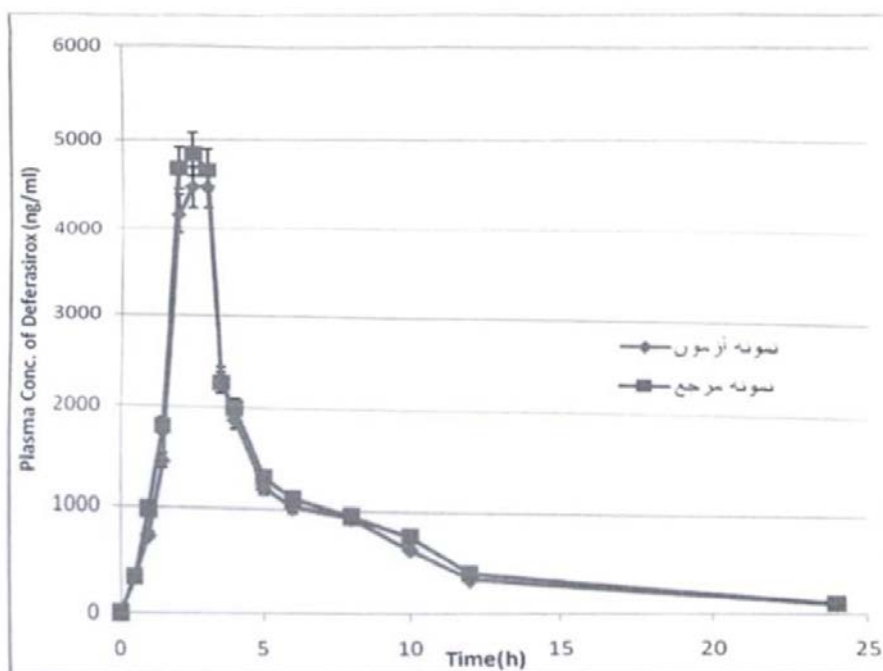
- در بهترین شرایط کوتاه ترین زمانبری ممکن برای تائید CTD = 19 ماه
- در بهترین شرایط کوتاه ترین زمانبری ممکن برای صدور پروانه تولید = 23 ماه
- به استثنای موارد 1-3 و 10 که مختص ایران هستند، سایر موارد در کشور های توسعه یافته معمول می گردد که با بررسی بسیار دقیق CTD پروانه (Notice of Compliance) صادر می شود.

داروها

دارو با اشکال مختلف مانند قرص، کپسول و ساشه (خوراکی)، تزریقی (آمپول)، شیاف و کرم مورد استفاده قرار می گیرد. دارو ها متشکل از (م م د) و مواد افزودنی می باشند که برای تسریع و تسهیل تولید دارو به (م م د) اضافه می شوند. مواد افزودنی فاقد فعالیت بیوشیمیایی می باشند لکن ممکن است برای جذب تدریجی یا مقاومت (م م د) نسبت به شرایط اسیدی معده از مواد افزودنی ویژه ای در فرمولاسیون دارو استفاده شود. کلیات ضوابط تولید دارو مشابه با ضوابط تولید (م م د) است لکن فرایند های تولید دارو کاملا متفاوت از تولید (م م د) است. تولید دارو می بایست تحت شرایط مشخصی انجام شود که به آن شرایط تولید بهینه یا **Good Manufacturing Practice = GMP** گفته می شود. فرایند تولید داروها معمولا بصورت بچ و با استفاده از سند کاری بچ یا **Working Batch Record = WBR** انجام می شود. هر مرحله از فرایند با ذکر شروع و پایان مرحله توسط پرسنل مجری در سند کاری بچ امضاء می شود. سه موضوع اصلی در تولید داروها نحوه تولید و کنترل = **Chemistry, Manufacturing, Control = CMC** است که در دوسیه محصول (م م د یا دارو) بنام **Drug Master File = DMF** با جزئیات کامل شرح داده می شود. این دوسیه ها بصورت الکترونیکی به سازمان ناظر بر تولید دارو، (**Regulatory Agency**) مانند **FDA = Food and Drug Administration** در امریکا یا سازمان غذا و دارو در ایران، بصورت سندی بنام **Common Technical Document = CTD** ارائه می شوند. کارشناسان سازمان ناظر پس از مطالعه دقیق **CTD** و اطمینان از صحیح بودن **CMC** از خط تولید بازدید بعمل آورده و نمونه برداری می نمایند و نمونه را برای تائید کیفی به اداره کل آزمایشگاه غذا و دارو ارسال می کنند. در صورت تائید کیفیت دارو، پروانه تولید بنام شرکت تولید کننده دارو صادر می شود.

داروهای جدید که توسط شرکت های برند تولید می شوند طبیعتا دارای تائیدیه سازمان ناظر بر دارو می باشند. مستندات لازم برای اخذ تائیدیه هر داروی جدید بر اساس تقاضای شرکت تولید کننده **Brand** در یک سند بنام تقاضای بررسی داروی جدید یا **New Drug Application = NDA** به سازمان ناظر بر دارو ارائه می شود. **NDA** علاوه بر مستندات کامل **CMC** شامل مستندات مطالعات کلینیکی فاز های 1-3 می باشد. از طرف دیگر پس از انقضای مالکیت فکری دارو (حد اکثر 21 سال پس از صدور ثبت اختراع)، شرکت های ژنریک می توانند همان دارو را تولید و با قیمت بسیار کمتر وارد بازار کنند. تقاضای بررسی داروی ژنریک را در یک سند بنام تقاضای مخفف بررسی داروی ژنریک یا **Abbreviated New Drug Application = ANDA** به سازمان ناظر بر دارو ارائه نمایند. **ANDA** شامل فقط مستندات کامل **CMC** می باشد زیرا مطالعات کلینیکی برای دارو های ژنریک لازم نمی باشد. از طرف دیگر، برای احراز هم سنگ (یکسان) بودن داروی ژنریک با داروی برند، تولید کنندگان

داروی ژنریک ملزم به ارائه نتایج مطالعات هم سنگی یا Bioequivalency می باشند. دلیل انجام مطالعات هم سنگی برای احراز یکسان بودن نرخ جذب داروی ژنریک با داروی برند است زیرا فرمولاسیون یک دارو می تواند در نرخ جذب آن از روده کوچک تاثیر گذار باشد. مطالعات هم سنگی با دو گروه داوطلب انجام می شود. در گروه اول از داروی برند و در گروه دوم از داروی ژنریک استفاده می شود. سپس مقدار (م م د) در سرم خون داوطلبان در مقاطع زمانی مشخص تعیین می شود. طبیعتا اگر نرخ جذب (م م د) در داروی ژنریک با نرخ جذب (م م د) در داروی برند یکسان باشد دو نمودار جذب می بایست قابل انطباق بر هم (یکسان) باشد. نمودار زیر نشان دهنده داروی ژنریک خوراکی دفریپرون شرکت آوه سینا و داروی خوراکی Brand آن بنام Ferriprox شرکت Apotex کانادا می باشد و نشان می دهد که نرخ جذب (م م د) دفریپرون در داروی ژنریک ایرانی دقیقا با نرخ جذب داروی Brand کانادایی یکسان می باشد.



شکل ۳. مقایسه نمودارهای جذب ماده موثره دارویی یک قرص خارجی (Brand) و قرص مشابه ژنریک تولید داخل در پلاسمای خون داوطلبین با آنالیز آماری (n=12)

داروهای پرتوان (High Potency Drugs = HiPo Drugs) می بایست در سیستم های بسته تولید شوند. در این سیستم ها امکان تماس محصول بصورت مرطوب یا خشک با پرسنل وجود ندارد. معتبر سازی سیستم های بسته تولید با اندازه گیری حد مجاز این مواد (Occupational Exposure Limit = OEL) انجام می شود.

مشخصه های شیمیایی یا فیزیکی هر دارو که در فارماکوپه آمده باشد در مونوگراف رسمی Official Monograph آن دارو منعکس گردیده. دو فارماکوپه معروف و مورد استفاده در دنیا فارماکوپه های امریکا و بریتانیا می باشند (United States Pharmacopoeia = USP, British Pharmacopoeia = BP).

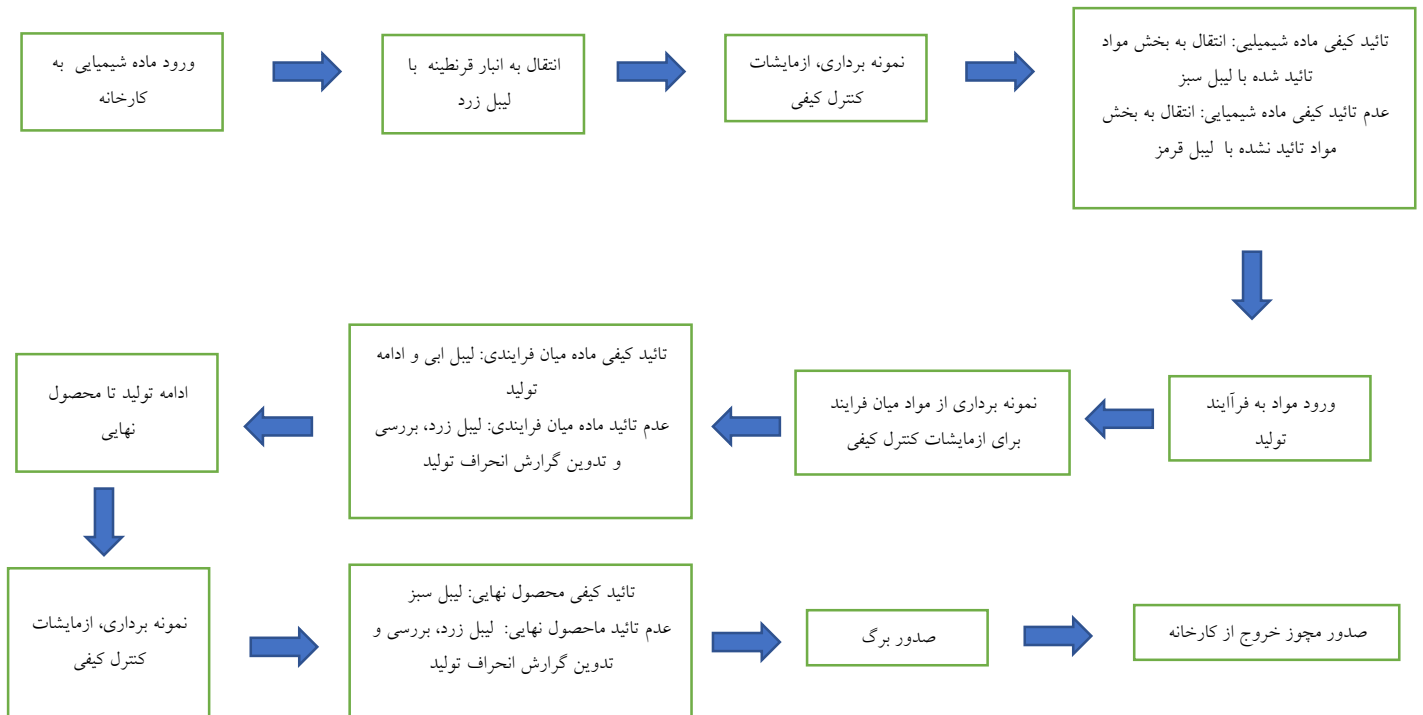
آزمایشات شیمیایی فارماکوپه برای دارو های خوراکی با فرمت قرص شامل موارد زیر می باشد:

1. شناسایی (Identification) با روش اسپکتروسکوپی (IR)
 2. تعیین مقدار (Assay) با روش های مختلف مانند (HPLC, Titration و غیره)
 3. درجه خلوص (Purity) با روش (HPLC یا ندرتا TLC)
 4. مقادیر حلال های الی موجود در (م م د) (Organic Volatile Impurities = OVI) با روش گاز کروماتوگرافی)
 5. اندازه گیری رطوبت (Loss on Drying = LOD) با خشک کردن (م م د) در اون)
 6. فلزات سنگین (Heavy Metals) با روش شیمیایی مرطوب یا جذب اتمی (Atomic Absorption)
 7. آزمایشات میکروبی (با کشت میکروبی نمونه (م م د) و بررسی تعداد کلونی های میکروبی)
 8. نرخ تخریب قرص (Disintegration) با بهم زدن در محلول مایی صابونی)
 9. نرخ حل شدن (م م د) در قرص (Dissolution) با اسپکتروسکوپی UV برای احراز پلی موف مناسب)
- آزمایشات فیزیکی که برای کلیه قرص ها در فارماکوپه قید می شود شامل موارد زیر می باشد:

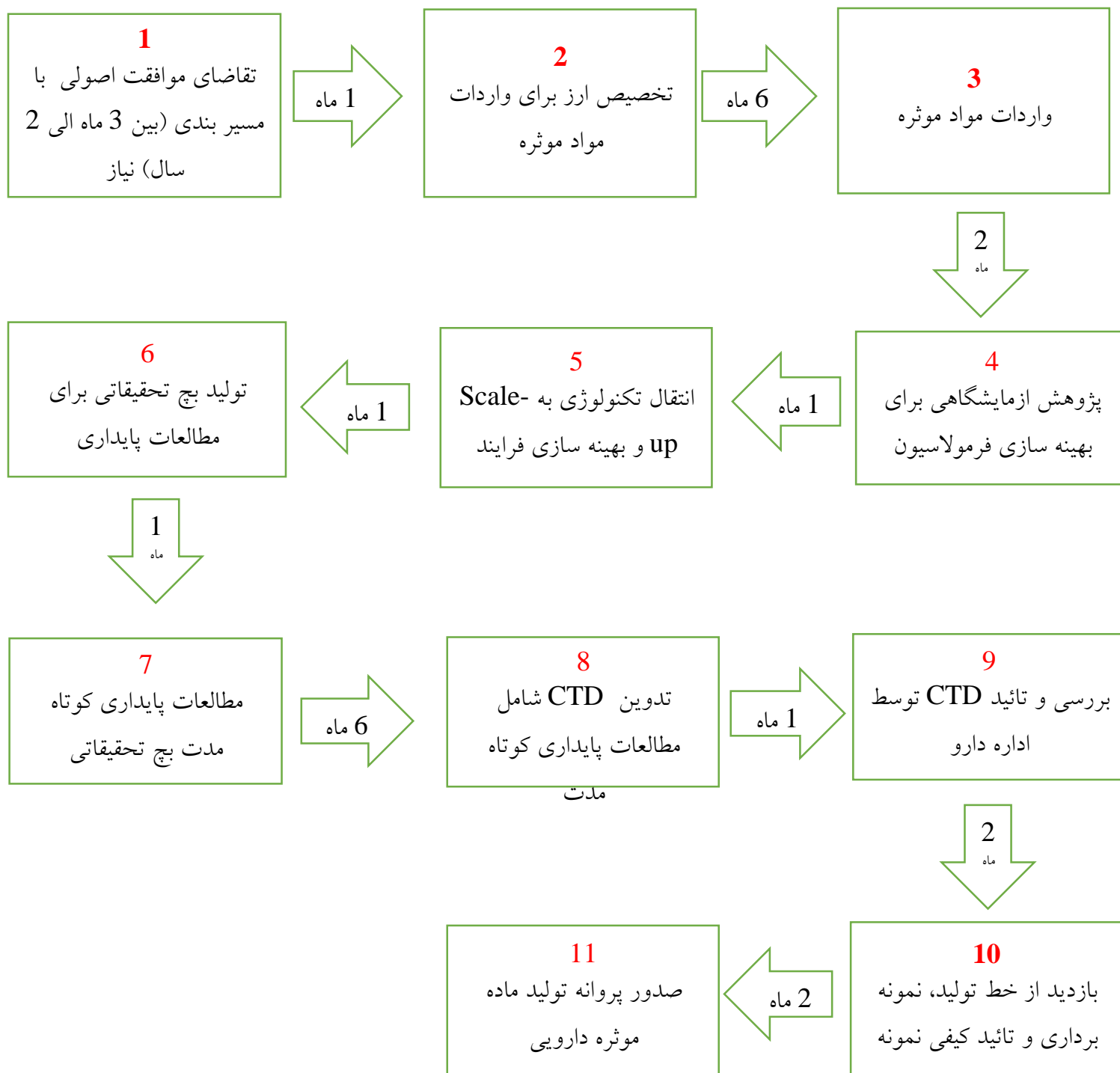
1. همگن بودن مقدار (م م د) در قرص ها (Content Uniformity) با اسپکتروسکوپی (UV)
 2. سختی قرص (Hardness) با استفاده از دستگاه سختی سنج)
 3. لب پر شدن قرص (Friability) با استفاده از دستگاه لب پر سنج)
- فرمولاسیون دارو ها باید به نحوی انجام شود که از پایداری مناسب برخوردار باشند. آزمایشات پایداری با استفاده از برخی از آزمایشات مونوگراف شرایط انبار داری و حمل دارو با استفاده از تعدادی از آزمایشات مونوگراف انجام می شود (شناسایی، تعیین مقدار، درجه خلوص). مطالعات پایداری کوتاه دارو طی 6 ماه در دمای $40 \pm 2^\circ\text{C}$ رطوبت نسبی $75 \pm 5\%$ و مطالعات پایداری بلند مدت در دمای $30 \pm 2^\circ\text{C}$ و رطوبت نسبی $65\% \pm 5\%$ طی 3 سال در مقاطع زمانی تعریف شده انجام می شوند. این مطالعات برای شرایط بسته بندی دارو، انبار داری و انتقال دارو لازم است. مثلا، در صورت عدم پایداری دارو در مقابل نور نگهداری آن در بلیستر هایی با رنگ تیره انجام می شود. یا در مواردی که دارو در مقابل رطوبت ناپایدار باشد بلیستر نمودن آن باید با استفاده از ورقه های آلومینیومی (AluAlu) انجام شود تا از نفوذ رطوبت جلوگیری بعمل آید. نتایج انواع مطالعات پایداری در DMF (م م د) منعکس می شود.

بخش های مختلف یک شرکت تولید کننده دارو شامل بازرگانی خارجی، بازرگانی داخلی، آزمایشگاه های کنترل کیفیت، تضمین کیفیت (مسئول فنی)، مدیریت مواد، تولید، مهندسی و فنی، بازاریابی و فروش می باشد. مدیرعامل و مسئول فنی مسئولیت تولید داروها را در شرایط GMP دارند و کیفیت مشخص شده در فارماکوپه را دارند.

شمای کلی حرکت مواد اولیه داروی از ورود به کارخانه دارویی تا خروج آن بشکل دارو در زیر نشان داده شده:



فرآیند قانونی و زمانبری کسب پروانه تولید دارو در ایران



- در بهترین شرایط کوتاه ترین زمانبری ممکن برای تأیید CTD = 19 ماه
- در بهترین شرایط کوتاه ترین زمانبری ممکن برای صدور پروانه تولید = 23 ماه
- به استثنای موارد 1-3 و 10 که مختص ایران هستند، سایر موارد در کشور های توسعه یافته معمول میگردد که فقط با بررسی بسیار دقیق CTD پروانه (Notice of Compliance) صادر میشود.

مواد افزودنی

مواد افزودنی (Excipients) فاقد فعالیت بیوشیمیایی می باشند و صرفاً بمنظور تسهیل و تسریع فرایند تولید استفاده می شوند. باید توجه داشت که تولید انواع اشکال دارویی با سرعت بسیار بالا انجام می شود (300 قرص یا 200 کپسول در دقیقه). لذا حرکت پودر نهایی، که مخلوطی از (م م د) و مواد افزودنی است، باید به راحتی در ماشین آلات پیچیده دارو سازی انجام شود. یا سختی دلخواه قرص مستلزم استفاده از مواد جانبی و فشار مناسب در دستگاه پرس قرص می باشد. در غیر این صورت طی فرایند پوشش دادن قرص ها لب پر می شوند. همچنین، باز شدن هر داروی خوراکی در معده می بایست در محدوده زمانی خاصی صورت پذیرد که در مونوگراف فارماکوپه تعریف شده. این مؤلفه مهم نیز با فرمولاسیون و استفاده از مواد جانبی مناسب انجام پذیر است. در مثالی دیگر، برای جلوگیری از تخریب (م م د) موجود در قرص که به اسید حساس می باشند پوشش روده ای (Enteric Coating) قرص با پلی مرهایی مانند Eudragit لازم می شود. در موارد دیگری مانند تولید قرص های آهسته رهش (Slow Release) از مواد افزودنی ویژه در فرمولاسیون دارو استفاده می شود.

مطالعات پایداری کوتاه مدت مواد افزودنی طی 6 ماه در دمای $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ رطوبت نسبی $75 \pm 5\%$ و مطالعات پایداری بلند مدت در دمای $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و رطوبت نسبی $65 \pm 5\%$ طی 3 سال در مقاطع زمانی تعریف شده انجام می شوند. همچنین، پایداری مواد افزودنی در شرایط اسیدی و بازی و تابش نور هم انجام می شود (Stress Stability Studies). این مطالعات برای شرایط انبار داری و انتقال (م م د) و همچنین آزمایشات فرمولاسیون توسط شرکت داروسازی خریدار (م م د) لازم است. مثلاً، در صورت عدم پایداری مواد افزودنی در مقابل نور نگهداری آن در کیسه پلی اتیلنی سیاه انجام می شود یا در مواردی مواد افزودنی باید تحت فضای نیتروژن یا در دمای پائین نگهداری و حمل شود. نتایج انواع مطالعات پایداری در DMF (م م د) منعکس می شود.

مواد افزودنی الی یا معدنی متعددی در فرمولاسیون دارو ها استفاده می شوند که شامل انواع پلیمر های الی، روغن ها، انواع مواد معدنی و مواد رنگی می باشد. ضوابط تولید مواد افزودنی مشابه به ضوابط تولید مواد موثره دارویی می باشد. مدیر عامل و مسئول فنی مسئولیت تولید مواد افزودنی را در شرایط GMP دارند و کیفیت مشخص شده در فارماکوپه را دارند.