# جامعة المنارة

# كلية: الصيدلة

# قسم: ..............................................

# اسم المقرر: عملي علم الأدوية 2

# رقم الجلسة (9)

# عنوان الجلسة

# مقدمة إلى علم الأدوية التجريبي



**الفصل الدراسي العام الدراسي**

جدول المحتويات

Contents

|  |  |
| --- | --- |
| العنوان | رقم الصفحة |
| مقدمة علم الأدوية التجريبي | 3 |
| مراحل تسجيل واكتشاف دواء جديد | 3 |
| المراحل الرئيسية لإنشاء دواء جديد | 4 |
| In silico | 5 |
| In vitro | 6 |
| In vivo | 7 |
| التجارب السريرية Clinical trials | 8 |

## الغاية من الجلسة:

الدخول الى علم الأدوية التجريبي ومعرفة أساسيات ابتكار دواء جديد.

**مقدمة عن علم الأدوية التجريبي:**

يعد البحث عن عقاقير جديدة عملية ممتعة ولكنها معقدة وطويلة، مع وجود خطر الفشل في كل مرحلة منه. عند ايجاد دواء جديد فإنه لا يقتصر الأمر فقط على تحضير مادة دوائية جديدة بشكل صيدلاني ما، ولكن أيضًا على دراسة مفصلة إلى حد ما عن نشاطها الدوائي. على الرغم من المشاكل والصعوبات القائمة، لا شك في أن ابتكار أدوية جديدة مستحيل بدون مرحلة الدراسات التجريبية قبل السريرية.

لفهم كمية التعقيد عند طرح موضوع اكتشاف دواء معين يتعين النظر بالأرقام والاحصائيات. حيث أنه ووفقًا لبعض التقارير، تم قبول 5 فقط أدوية من بين 5-10 آلاف دواء تجريبي على أنها مناسبة للتجارب السريرية على البشر، و دواء واحد فقط من بين 5 إلى 12 دواء يخضع لتجارب سريرية سوف يدخل سوق الأدوية لاحقًا. وبالتالي ، في المتوسط ، يكون عدد المواد التي تصل إلى مرحلة السوق منخفضًا جدًا، بمعدل 1-2 لكل 10000 دواء مدروس. في ظل الظروف المواتية، يلزم تقريبا 10-15 سنة منذ بدء البحث إلى دخول دواء جديد إلى سوق الأدوية.

للقيام بمرحلة الدراسات التجريبية قبل السريرية يتوجب الأخذ بالاعتبار عدد من النقاط ، من أهمها ما يلي:

أولا ، تظهر متطلبات وأساليب وأدوات وطرق حديثة لإجراء التجارب لم تجمع في دليل موحد وانما يمكن الحصول عليها بالبحث المنفرد.

ثانيًا ، بغياب المصدر الرئيسي للمعلومات حول نماذج وطرق علم الأدوية التجريبي لا يحتوي أي كتاب أو دليل على معلومات كاملة حول طرق البحث في جميع المجالات ، على سبيل المثال ، نماذج لتحديد فعالية دواء وخصائصه كمضاد للأكسجة ، ومضاد للسكر ، ومضاد للقرحة وغيره.

**مراحل تسجيل واكتشاف دواء جديد**

يرتبط مفهوم علم الأدوية التجريبي كعلم في فرع الطب بأكمله ارتباطًا وثيقًا بمفهوم الدواء الجديد. وفقًا لأحد التعريفات الأكثر شيوعًا ، فإن الدواء الجديد (وفقًا لمعيار الجدة العلمية الأساسية) يعني "أي دواء غير معترف به عمومًا سابقا على أنه آمن وفعال وفقًا للشروط الموصوفة أو الموصى بها أو المعروضة في وصفه". وبالتالي ، من المفهوم أن الدواء الجديد لا ينبغي اعتباره مجرد مادة دوائية جديدة بشكل أساسي ، غير معروفة سابقًا (PM) أو مركب من المواد ، ولكن أيضًا دواء معروف بالفعل ، على سبيل المثال ، له تأثير دوائي جديد غير معروف سابقًا و مُقترح للاستخدام وفقًا لمؤشر جديد غير معروف مسبقًا للاستخدام. بالإضافة إلى ذلك ، تجدر الإشارة إلى أنه في السنوات الأخيرة ، كان هناك خيار واسع الانتشار لإنشاء عقاقير جديدة وهو تطوير مجموعات من الأدوية المعروفة بالفعل.

كما هو محدد في استراتيجية تطوير صناعة الأدوية 2020 "العقار المبتكر الجديد (الدواء الجديد) هو:

المادة الصيدلانية الفعالة المحمية ببراءة اختراع

و/أو تقنيات الحصول على شكل صيدلاني نهائي حاصلة على براءة اختراع

و/أو طريقة توصيل دواء

عند العمل على ابتكار دواء جديد ، يواجه الباحث مشكلتين رئيسيتين تتعارضان: من ناحية، من الضروري الحصول على بيانات كافية وموثوقة عن الدواء الجديد، بينما من ناحية أخرى، المرضى المحتملون لا ينبغي أن يتعرضوا لمخاطر مفرطة. في هذا الصدد ، تقليديا، لا يتم إجراء الدراسات الأولية لتحديد الخصائص الدوائية والسمية المحتملة للأدوية الجديدة على البشر، وإنما باستخدام حيوانات التجارب والنماذج الحيوية البديلة. تتيح الدراسات قبل السريرية التي أجريت على الحيوانات، إلى حد كبير، ضمان سلامة وأمان التجارب السريرية والاستخدام الطبي اللاحق للأدوية الجديدة.

**المراحل الرئيسية لإنشاء دواء جديد**

أولا: تحليل سوق الأدوية الموجودة ومصادر المعلومات المختلفة لتحديد الاحتياجات غير الملباة وتحديد مشكلة واعدة يمكن حلها. (مثلا بتحليل سوق صيدلاني وجدنا أن لدينا مشكلة عدم الأمان الكاف للأدوية المضادة للحموضة على سبيل المثال)

ثانيا: البحث العلمي والصناعي عن طرق لحل تحليل المشكلة المتكرر المختار للمعلومات المنشورة الموجودة في المناطق المجاورة للمشكلة المختارة. (نبحث عن الأبحاث الجديدة في المقالات العلمية الأصلية ، براءات الاختراع ، الدراسات ، إلخ حول هذه الأدوية في الخمس سنوات السابقة ونبحث عن ميزات وعيوب الأدوية الحالية في السوق الصيدلانية ثم نحدد سلبياتها وكيفية ايجاد بديل أأمن)

ثالثا: الحصول على مكون فعال واعد (مادة طبية أو مركب من المواد) وتطوير شكل صيدلاني أمثل البحوث الصيدلانية.

رابعا: الأبحاث ما قبل السريري:

تشمل الدراسات قبل السريرية:

1. دراسات في المختبر in vitro ، او ما يسمى في الزجاج ، في المختبر، أي الدراسات المختبرية خارج الكائن الحي ، عادة باستخدام الأدوات والكواشف ، أو في \*مزارع الخلايا الحية أو في النماذج الخالية من الخلايا؛
2. في الكائن الحي in vivo ، تتضمن دراسات تجريبية باستخدام حيوانات المختبر ، علاوة على ذلك ، على (أو داخل) الأنسجة الحية وفي الكائن الحي. في السنوات الأخيرة ، انتشرت التجارب على النماذج الحيوية البديلة. أيضًا
3. in silico (من اللاتينية "في السيليكون") من الطرق الحديثة والتي تعني محاكاة الكمبيوتر لتجربة بيولوجية ، أكثر أهمية في الوقت الحاضر ، ويرتبط أصل المصطلح من السيليكون بخصائص أشباه الموصلات وهي مادة تدخل في إنتاج أجهزة الكمبيوتر.

\*مزارع الخلايا الحية: هي ادامة نمو خلايا ناتجة (مفصولة) من عضو او نسيج معين لكائن حي (كبد او كلية) او من الدم Blood وتنمى في حاوية زجاجية, اكثر استخدامها لدراسة نماذج الاصابات الفيروسية و في انتاج اللقاحات.

تشمل الدراسات قبل السريرية الكلاسيكية دراسات **قصيرة الأجل وطويلة الأجل**.

* تُجرى الدراسات قبل السريرية قصيرة المدى لمدة 18 شهرًا على الأقل وتشمل:

1. الأبحاث الدوائية: على حيوانات التجارب - تشمل تقييم النشاط المحدد للدواء.

ينطوي على تحديد أنواع واعدة من النشاط الدوائي ، والاعتماد على الجرعة للتأثيرات الظاهرة ، وآليات العمل الممكنة ، وما إلى ذلك.

أحد المتطلبات الرئيسية عند إجراء الدراسات الدوائية هو إجراء تجارب مقارنة مع دواء مرجعي لنوع معين من النشاط.

من الشروط المهمة عند اختيار دواء بعد هذه المرحلة استيفاء معيار واحد أو أكثر:

نشاط أو فعالية أعلى مقارنة بالعقار المرجعي

و/أو سمية أقل

و/أو تكلفة إنتاج أقل

2. اختبار السموم في حيوانات التجارب: من التجارب قبل السريرية التالية والتي تشمل تقييم سمية وخطر المادة الفعالة.

يشمل اختبار السموم الخطوات الرئيسية التالية:

أ - اختبار السمية الحادة: تتضمن تحديد الجرعات المميتة والتركيزات لمختلف طرق الإعطاء (50LD هي جرعة الدواء التي تسبب موت 50٪ من حيوانات التجارب) ، ويتم فيه تحديد فئة الخطورة والسمية للمادة الدوائية المدروسة؛

ب- السمية المزمنة: تتضمن تحديد السمية مع الإعطاء لفترات طويلة (يتم تحديد الفترة حسب فترة الاستخدام العلاجي المخطط للمادة)، وتحديد التغيرات المرضية المحددة في الأعضاء والأنسجة المستهدفة، وتقييم وجود تأثير تراكمي وتغييرات أخرى؛

ج- يتضمن تحديد سمية محددة تحديد الخصائص المسببة للحساسية المحتملة، ووجود تأثيرات مسرطنة ، ومطفرة ، وسمية للأجنة ، والقدرة على التسبب في الاعتماد على المخدرات.

* يتم إجراء دراسات المتابعة على حيوانات التجارب ، والتي تسمى بالتجارب طويلة المدى، لمدة 5-7 سنوات أخرى على الأقل لدراسة الخصائص الدوائية للمكون النشط المختبَر بعمق وتحديد الآثار السلبية المحتملة على المدى الطويل.

تعتبر نتائج الدراسات قبل السريرية للسمية والنشاط المحدد ضرورية للحصول على مزيد من الإذن لإجراء دراسات للعقار المدروس في البشر.

خامسا: دراسات سريرية - دراسات على البشر: تشمل 4 مراحل بمتوسط ​​5 سنوات على الأقل. أهم شرط لكفاية نتائج التجارب السريرية هو الامتثال للمتطلبات الحديثة لتنظيم وتخطيط التجارب السريرية.

سادسا: التسجيل ، حماية براءات الاختراع لدواء جديد - بمتوسط ​​5 سنوات على الأقل. يمكن أيضًا بدء حماية براءات الاختراع في مراحل مبكرة ، على سبيل المثال ، يمكن إجراء تسجيل براءات الاختراع لمكون نشط (مادة صيدلانية جديدة) على الفور تقريبًا بعد تخليق مادة جديدة والحصول على بيانات أولية عن خصائصها الدوائية أو بعد التجارب قبل السريرية.

سابعا: ترويج السوق والتوزيع والخدمات اللوجستية. تشمل هذه المرحلة أيضًا البحث والتعديل بعد التسويق.

الأدوية الجديدة التي يتم دراستها، المعروفة أيضًا باسم الأدوية المرشحة (قيد التطوير والدراسة)، تخضع بالبداية للاختبارات قبل السريرية وهي إما ان تكون In silico او في المختبر in vitro أو على حيوانات التجربة in vivo قبل أن تدخل التجارب السريرية clinical research التي تتم in vivo في جسم الانسان.

**In silico**

في السنوات الأخيرة ، بعد الحصول على مكون نشط واعد وقبل إجراء الدراسات قبل السريرية على حيوانات المختبر، يتم إجراء بحث آلي بالبرمجيات عن الأنواع المحتملة للنشاط الدوائي في السيليكو in silico ودراسة الخصائص البيولوجية على تجارب بسيطة نسبيًا ، بما في ذلك in vitro.

يجب التأكيد على أن مبادئ البحث الموجه عن عقاقير جديدة قد انتشرت في السنوات الأخيرة. بدأ استخدام طرق التكنولوجيا الحيوية ، والتقنيات الجينية للبحث عن أهداف جديدة للعمل الدوائي ، ومبادئ وأساليب تقنية النانو في إنشاء عقاقير جديدة وأشكال جرعات مبتكرة على نطاق واسع.

تدريجيًا ، يتم تقديم أحدث مبادئ "تصميم الأدوية" باستخدام طرق نمذجة الكمبيوتر، بما في ذلك طرق المعلوماتية الحيوية والكيميائية، والبحث عن المواد الفعالة دوائيًا جديدة. على وجه الخصوص ، تُستخدم النماذج على نطاق واسع للتنبؤ بالخصائص الكمية للنشاط البيولوجي، والتي تسمى عادةً QSAR (من اللغة الإنجليزية Quantitative Structure-Activity Relationship ، أي علاقة الهيكل أو البنية الكيميائية بالنشاط الكمي). يتضمن مبدأ الطريقة البحث عن العلاقات الكمية بين الهيكل والنشاط باستخدام الإحصاء الرياضي وبرامج الكمبيوتر لبناء النماذج التي تجعل من الممكن التنبؤ بخصائصها (النشاط الفيزيائي والكيميائي والبيولوجي) من وصف بنية المادة أي هيكلها الكيميائي.

**In vitro**

يأتي مصطلح "In vitro" من المصطلح اللاتيني ويعني "في الزجاج in glass". يشير المصطلح إلى دراسات الخصائص البيولوجية التي تتم في أنبوب اختبار (أي في وعاء زجاجي) بدلاً من الإنسان أو الحيوان. غالبًا ما تتناقض الدراسات في المختبر مع الدراسات في الجسم الحي ("في الحياة") التي تُجرى داخل الكائن الحي.

تسمح الدراسات في المختبر للعلماء بعزل خلايا وبكتيريا وفيروسات معينة ودراستها دون الحاجة إلى النظر إلى الكائن الحي بشكله الكامل. لسوء الحظ ، هذا يعني أنه في بعض الأحيان لا تُترجم النتائج الموجودة في الدراسات المختبرية جيدًا إلى "الحياة الواقعية". البشر أكثر تعقيدًا بكثير من أنابيب الاختبار. ومع ذلك ، بالمقابل فإن الدراسات المختبرية أسرع بكثير مقارنة مع الدراسات في الجسم الحي. كما أنها أقل تكلفة ويمكن القيام بها مع عدد أقل من المخاوف الأخلاقية والمتعلقة بالسلامة.

يحدث الاختبار في المختبر في المختبر وعادة ما يتضمن دراسة الكائنات الحية الدقيقة أو الخلايا البشرية أو الحيوانية في المزرعة. تسمح هذه المنهجية للعلماء بتقييم الظواهر البيولوجية المختلفة في خلايا معينة دون الانحرافات والمتغيرات المربكة المحتملة الموجودة في الكائنات الحية بأكملها.

الاختبار في المختبر هو منهجية بحث مباشرة. يمكن للباحثين إجراء تحليلات أكثر تفصيلاً وفحص التأثيرات البيولوجية في عدد أكبر من الأشخاص في المختبر مما يفعلون في التجارب على الحيوانات أو البشر.

ومع ذلك ، على الرغم من أن أطباق بتري وأنابيب الاختبار توفر بيئات محكومة للاختبار في المختبر ، إلا أنها لا تستطيع تكرار الظروف التي تحدث داخل الكائن الحي.

نتيجة لذلك ، من الضروري تفسير البيانات المختبرية بحذر ، لأن هذه النتائج لا تتنبأ بالضرورة برد فعل كائن حي بأكمله.

تتضمن بعض أمثلة الاختبارات المعملية الاختبارات الصيدلانية وعلاجات الخصوبة.

خلال اختبار ما قبل السريري في المختبر in vitro، سيعرض الباحثون الخلايا المستهدفة لعقار جديد ومراقبة آثاره. يعد الاختبار في المختبر مفيدًا بشكل خاص لتحديد ما إذا كان الدواء الجديد له أي آثار سامة أو مسرطنة أم لا.

أمثلة عن الدراسات المخبرية in vitro

في دراسة أجريت عام 2018 ، استخدم باحثون في إيطاليا الاختبارات المخبرية in vitro لرصد الآثار السامة لجسيمات أكسيد الموليبدينوم النانوية ، وهو علاج واعد للسرطان. الجسيمات النانوية هي جسيمات صغيرة ، أو متناهية الصغر ، يتراوح حجمها عادة من 1 إلى 100 نانومتر.

من أمثلة تطبيقات in vitro أيضا هي علاجات الخصوبة

الإخصاب في المختبر (IVF) In vitro fertilization هو نوع من علاج الخصوبة حيث يحدث الإخصاب في المختبر ، وليس داخل الجسم.

يتضمن الإخصاب في المختبر استخراج بويضة واحدة أو أكثر من المبيض ووضعها في طبق بتري مع الحيوانات المنوية المتبرع بها. يحدث الإخصاب عادة في غضون 3-5 أيام.

يمكن لأخصائي الرعاية الصحية بعد ذلك زرع الأجنة الناتجة في الرحم.

**In vivo**

هي الدراسات التي تجري في الجسم الحي (لاتينية تعني "داخل الأحياء") هي تلك التي يتم فيها اختبار تأثيرات كيانات بيولوجية مختلفة (كالأدوية) على كائنات حية، عادةً الحيوانات، بما في ذلك البشر والنباتات.

على الرغم من النتائج الإيجابية عند إجراء الأبحاث قبل السريرية، يفشل حوالي 30٪ من الأدوية المرشحة في التجارب السريرية البشرية بسبب التسبب في آثار جانبية ضارة. ويفشل 60٪ إضافية بسبب أنها لا تنتج التأثير المطلوب في جسم الإنسان.

يعد الاختبار في الجسم الحي، وخاصة في التجارب السريرية على البشر ، جانبًا حيويًا من الأبحاث الطبية بشكل عام. توفر الدراسات في الجسم الحي معلومات قيمة فيما يتعلق بآثار مادة معينة أو تطور المرض في كائن حي كامل.

الأنواع الرئيسية للاختبارات في الجسم الحي in vivo هي الدراسات على الحيوانات (قبل سريري) والتجارب على البشر (السريرية).

الدراسات على حيوانات التجربة

يستخدم الباحثون الدراسات على الحيوانات للكشف عن الآليات التي تكمن وراء العمليات المرضية المختلفة ولتقييم سلامة العلاجات الطبية الناشئة (قيد التطوير).

تعمل الدراسات على الحيوانات كمرحلة وسطى بين التجارب في المختبر in vitro والتجارب البشرية clinical. تستخدم معظم الدراسات التي أجريت على الحيوانات فئرانًا أو جرذانًا تم تربيتها في المختبر والتي تكاد تكون متطابقة وراثيًا مع بعضها البعض. نتيجة لذلك ، يمكن للباحثين مراقبة التأثيرات البيولوجية المختلفة داخل الكائنات الحية المعقدة.

يوفر اختبار الحيوانات المتشابهة وراثيًا في بيئة المخبر درجة من التحكم غير موجودة في التجارب السريرية.

**التجارب السريرية Clinical trials**

إذا ظهر أن الدواء المُرشح آمن وفعال في الدراسات المختبرية والحيوانية، فسيقوم الباحثون بتقييم آثاره على البشر من خلال التجارب السريرية.

غالبًا ما يقارن الباحثون تأثيرات الأدوية الجديدة مع تأثيرات الدواء الوهمي (البلاسيبو) دون اخبار المرضى بنوع الدواء الذي تناولوه.

يعتبر الكثيرون التجارب العشوائية ذات الشواهد المعيار الذهبي للاختبارات الصيدلانية. يجب أن تتميز جميع التجارب بالعشوائية وبوجود مجموعة التحكم.

في التوزيع العشوائي ، يقوم الباحثون بتعيين المشاركين عشوائيًا إما لمجموعة العلاج أو مجموعة الدواء الوهمي.

عند المقارنة مع مجموعة التحكم ، يقارن الباحثون نتائج المشارك الذي تلقى الدواء أو التدخل الجديد مع نتائج مشارك في مجموعة التحكم. يحصل المشاركون في المجموعة الضابطة على علاج بديل ، مثل دواء وهمي أو شكل قديم من الدواء الجديد.

قد يختار الباحثون "تعمية" تجاربهم العشوائية عن طريق حجب المعلومات التي يمكن أن تؤثر على المشاركين في التجربة حتى انتهاء التجربة.

قد تتضمن التجارب العشوائية ذات الشواهد المعماة توزيع العلاج والدواء الوهمي في كبسولات متطابقة حتى لا يتمكن المشاركون من معرفة المجموعة العلاجية التي هم فيها.

يمكن أن تتضمن التعمية أيضًا حجب المعلومات عن أعضاء فريق البحث وكذلك المشاركين. يُعرف هذا باسم التعمية المزدوجة.

يساعد التعمية على تقليل التحيز المصدر الموثوق أو الأخطاء المنهجية التي يمكن أن تعرض تصميم الدراسة للخطر وصحة نتائجها.