# Introduction

**Dr Nizar Al-Zoubi**

بسم الله كتاكيتي الصغار، نبلِّش تفريغ مادة جديدة (السلايدات هي سلايدات د. نزار القديمة، وفي اختلاف بسيط بينها وبين سلايدات د.عرين ✓

## What is Quality?

- الـ Quality زميلي الخرّيج هي عبارة عن الـ Regulatory affairs (الشؤون التنظيميَّة للـproduct)، أو للـ drug substance اللي هو لمّا تيجي نحكي عن الباراسيتامول هو المادة الفعَّالة، أمّا الـ product فهي بتشمل المادة الفعَّالة + المواد المُضافة عشان تحسِّن الـ formulation for your drug .

* وطبعاً كتاكيتي الصغار إحنا خلص صُرنا سنيور وعارفين كويس إنّه ما في دواء عبارة ١٠٠٪ مادة فعالة!، في مواد مضافة عشان تحسنلي جودة الدواء، وهون تحديداً بنحكي عن الكواليتي.

**Quality:**

- **The suitability of either a drug substance or drug product for its intended use. This term includes such attributes as the identity, strength, and purity. [ICH Q6A]**

- عشان كذا صغاري كُل الـ physical and chemical test اللي أخدناها بالصناعية والفيزيكال اللي بتخضعلها الأدوية هي عبارة عن tests بتحدِّد الكواليتي تبعت الدواء، وعشان كذا تحديداً (عشان يكون عندك كواليتي للدواء) إحنا بنضيف مواد للمادة الفعالة عشان تحسِّن من جودة هاي الـ tests ✓.

- **The degree to which a set of inherent properties (of a product, system, or process) fulfills requirements [ISO 9000 / ICH Q9 and Q10].**

- الـ 9Q HCI/9000iso هاي عبارة عن منظمات عرّفت الكواليتي 🔎

- **Every pharmaceutical product has established identity, strength, purity, and other quality characteristics designed to ensure the required levels of safety and effectiveness.**

- لذلك كل شي رح نحكيه بهاي المادة هو Related to Quality and safety 😇

- **Achieving quality means achieving these characteristics for a product.**

فلمَّا نحكي عن الكواليتي إحنا بنقصُد إنه هاد الدواء intented to use ، يعني all Quality characteristics تُهيِّء الدواء للاستخدام البشري كونه آمن وفعَّال 🤩

# Quality control and Assurance

- إحنا بنحكي عن الـ characteristics يعني مثلاً الـ panadol joints الـ characteristics تبعته إنه Extend release يستمر لـ ١٢ ساعة، هاي الـ characteristics بدي إياها عشان احكي عنه فعّال!، وكثير مهم تكون عندي الـ impurities قليلة ولّا لو كانت كثيرة كان كل المرضى راحوا بحوض نعنع من ورا الآثار الجانبية ☺ 💔

- **Quality control**: The regulatory process through which industry measures actual quality performance, compares it with standards, and acts on the difference.
  - الـ Quality control هي عبارة عن actual magerment of quality performance
  - شو يعني هاد الحكي يا كتاكيتي الخريجين؟ يعني مثلاً إجيت أنا وحطيت بالـ Quality تبعتي بدي عينة فيها باراسيتامول ٩٠٪، وإجيت أنا أخدت منها عينة عشان أعمللها تحليل وأتأكد إنه هل فيها ٩٠٪ ولا لأ! وهاي عملية التحليل تحديداً اسمها Quality control (ضبط الجودة) اللي هي actual magerment of quality performance وبروح بقارنها بِـ standard.

- **Quality assurance**: Provision to all concerned the evidence needed to establish confidence that the activities relating to quality are being performed adequately.

- أمّا الـ Quality assurance بنقصُد فيها الطريقة اللي أنت كصيدلاني استخدمتها عشان تتأكّد إنه داخل العينة باراسيتامول ٩٠٪ (يعني بتحكيلنا عن ثقتك بالطريقة اللي استخدمتها للتحليل) 

- لذلك كتاكيتي الخريجين الـ Quality assurance is more general than Quality control (يعني هي أعم من الكواليتي كنترول)
- وكُلهن بيجوا تحت مظلة الكواليتي مانجمينت ✓

# Regulatory authorities

ـ إجت الحاجة لهاي المُنظمات بسبب إنه زمان كانت عملية تصدير الأدوية للأسواق الطبيَّة طعة وقايمة حرفياً!، بدون رقابة ولا شي، يعني متخيلين كانوا يسمحوا بوجود أدوية مش آمنة ومش فعَّالة كفاية.

* زي أخونا بالله اللي إجى ذوَّب السلفانومايد بِـ Diethyl Glycol وشطب ١٠٠ بني آدم ☹ 💔

- **USA**: The Food and Drug Administration (**FDA** or **USFDA**). Formed 1906
- **Europe**: The European Medicines Agency (**EMA**) {Formerly: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (**EMEA**)}. Formed 1995
- **UK**: The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (**MHRA**). Formed 2003
- The World Health Organization (**WHO**). Formed 1948
- **Switzerland**: Swissmedic, started 2002
- **France**: National Agency for the Safety of Medicine and Health Products (**ANSM**) 2012.
- **Germany**: Federal Institute for Drugs and Medical Devices
- **Jordan**: JFDA established in 2003

- وهاي كلها تعتبر حرفياً fedral or govermental Authorities (مُنظمات حكومية هي الوحيدة اللي بتسمح بوجود الدواء على أراضيها، وإذا حكت لأ عن دواء يعني لأ)

# The need for regulatory authorities

**Examples**

- **In 1938, one pharmaceutical firm added diethylene glycol to a pediatric drug dosage form without ever testing it, killing a number of children.**
- **Thalidomide (1957): Birth defects in more than 10000 children.**
- **Many products have been approved and later removed from the market for safety reasons, including alosetron HCl (Lotrovec), astemizole (Hismanal), bromfenac sodium (Duract), cerivastatin (Baycol), cisapride (Propulsid), dexfenfluramine HCl (Redux), fenfluramine HCl (Pondimin), grepafloxacin HCl (Raxar), mibefradil (Posicor), natalizumab (Tysabri), pemoline (Cylert), phenylpropanolamine (Propagest, Dexatrim), rofecoxib (Vioxx), terfenadine (Seldane), and troglitazone (Rezulin).**

- كان يعمل مشاكل في القلب 

- هل برأيكم صغاري الخريجين وقّف ذكاء الإنسان الخارق في الهبد لحد قصة الـ Diethyl Glycol ؟ ، خالص!، المشكلة الثانية كانت بدواء التالينتومايد اللي يستخدم بالـ nausea in pregnancy كان فيه منه Two form : Dextro and Levo واحد منهم تحديداً كتاكيتي الصغار كان يعمل تشوه خُلقي (أطرافهم قصيرة، حالة التفقُّم).

بس عادي يعني في أدوية كانت تنطرح بالسوق، لكن بعد فترة كانوا يكتشفوا إنه عليها safety issue ورجعت انسحبت من الأسواق الطبيَّة.

# Pharmacopeias

## دستور الأدوية

- فيها كُل شي بخُص الأدوية، كُل حاجة حرفياً.

- **USP: started 1820**
- **BP: started 1864 (The London pharmacopeia published in 1618)**
- **Ph. Eur.: started 1969. the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), provides scientific and administrative support for the European Pharmacopoeia**
- **The International Pharmacopeia issued by World Health Organization (WHO). started 1951**
- **The Japanese Pharmacopoeia: 1886**

# Regulatory authorities and pharmacopeias

## Example: FDA and USP

- قد تعتقد إنها منظمة واحدة، لكن بتلف وبندور وبنذكرك يا كتكوت إنهُم منظمتين منفصلتين تماماً ✓.

- FDA and USP are two organizations. FDA belongs to the Federal government, USP is an independent organization, but the U.S. law authorizes it.

- الـ FDA تُعتبر منظمة حكوميَّة رسميَّة، لكن الـ USP بعتبرها Non governmental .

- The USP is in responsible for setting the U.S. standards regarding drug chemistry, purity, strength, formulation and the kinds of tests that are done to ensure a drug is a quality product in the U.S. marketplace.

- الفرق بينهم كتاكيتي إنه الفارماكوبيا هي اللي بتحُط الستاندر اللي عأساسه يتم قبول الأدوية أو رفضها، اوكيف أعمل identified to impurities ، والستاندر الخاصة بالـ physical and chemical and formulation to drugs .

- Its quality standards become guidelines for many other countries as well.

- The FDA, in addition to dosage forms, is also concerned about the drug development process, the protection of the human subjects during the drug testing phase, and post marketing drug safety.

- الوضع بالـ FDA رواق أكثر، بحيث هي بس بتهتم بالـ Dosage form وكمان كيف تعمل development، يعني باختصار guideline to make drug من أ إلى ي، وهي الوحيدة اللي بتعمل Approve للأدوية.

# The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

## بتوحِّد الـ guidelines بكُل دول العالَم

- Started in 1990.
- Harmonization of regulatory requirements was pioneered by the European Community (EC), in the 1980s, as the EC (now the European Union) moved towards the development of a single market for pharmaceuticals.

- قبل هاي المنظمة كان اللي بروح يصنّع دواء بألمانيا مثلاً يوخد الجايدلاين الخاصة بالدولة ويعمل دواء، لكن ممنوع يروح يسوقه بفرنسا عشان هو ما كان مصنعه حسب الجايدلاين الفرنسي (من يوم يومهم دول كثيرة غلبة ول عليهم) المُهم فكانت الطريقة الوحيدة عشان يحلوا كل هاي الميمعة يجيبوا منظمة دولية توحِّد الجايدلاين.

- The success achieved in Europe demonstrated that harmonization was feasible. At the same time there were discussions between Europe, Japan and the US on possibilities for harmonization.
- In 2015 ICH became an international association, a legal entity under Swiss law.

- هي خاضعة للقانون السويسري عشان مقرها أصلاً بسويسرا.

# The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

- واتفقوا هدول الثلاث دول على توحيد الجايدلاين، وصار في أعضاء وفي دول مُنفِّذة

## Founding Regulatory Members

- **EU: The European Countries(EC)**
- **USA: The US Food and Drug Administration (FDA)**
- **Japan: The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) also represented by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)**

- **Some other agencies have observer status.**

# Other international harmonization and collaboration platforms

## Pharmacopoeial Discussion Group (PDG)

لمّا حكينا عن المنظمة اللي قبل كانت عأساس الـ Regulatory Authorities ، أمّا الـ PDG فهي بتوحِّد الفارماكوبيا، يعني عأساس الفارماكوبيا ماشية (يعني يكونوا مُتشابهين بالـ tests اللي عاملينه).

- Formed in 1989
- The purpose of PDG is to harmonize pharmacopeial standards

## the Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)

- أمَّا هاي فبتعمل harmonization على مُستوى الـ Good Manufacturing practices.

- Founded in 1970
- The PIC/S is meant as an instrument to improve co-operation in the field of Good Manufacturing Practices between regulatory authorities and the pharmaceutical industry.

# New drug development and approval process

- **US Federal Regulations, requires a new drug to be approved by the Food and Drug Administration (FDA) before it may be legally introduced in the interstate commerce.**

**- لو نفترض صيصاني الصغار إنه إجينا نعمل دواء جديد مش موجود زيه من قبل، وعملنا الـ formulation كلها وعملنا برضو الـ tests كُلها، تمام كذا لحد هون؟.**

- **when the preclinical studies demonstrate adequate safety and the new agent shows promise as a useful drug will the drug's sponsor file an Investigational New Drug Application (IND) with the FDA for initial testing in humans.**

**- بعدين رُحنا بعتنا ملف كامل بكُل اللي عملناه للدواء الجديد للـ IND، وشافوا إنه والله هالدواء لُقطة والسيتي تبعته حاجة محصلتش، فشو بحكولك الـ FDA هون بعد ما يعطوك الاوك؟، بحكولك روح عالـ Next step.**

**- شو هي الـ Next step؟ ، ببساطة تفضّل طبقه على البشر (clinical trials)**

# New drug development and approval process

- **At the completion of the carefully designed preclinical and clinical studies, the drug's sponsor may file an New Drug Application NDA seeking approval to market the new product.**
  - عملنا كتاكيتي الخريجين الفحص على البشر، وكان أُووه حاجة حلاوة جداً وApprove، يبقى كدا بنبعت ملف جديد (NDA) للـ FDA بتحكيلهم والله أنا عملت كل حاجة وبدي الموافقة الرسميَّة عشان يتم طرحه بالأسواق كدواء جديد.
  - فعنّا طلبين للـ New drug ، الأول IDA / والثاني NDA .
- **For certain changes in a previously approved NDA, such as changing a label, market a new dosage or strength of a drug, or change the way it manufactures a drug, a manufacturer is required to submit for approval a supplemental new drug application (SNDA).**
  - لكن مرات بتيجي بدك تغيّر في الدواء بعد ما خلص أخذت الموافقة د، مثلاً بدك تغيّر الـ strength بدل ١٠ بدك إيّاه ٢٠، أو بدل تابلت بدك تعمل كبسول، فهل تعتقد الموضوع شوربة؟، خالص كتاكيتي الخريجين!، لازم تقدِّم طلب SNDA.

# New drug development and approval process

- **An abbreviated new drug application (ANDA) is used to gain approval to market a duplicate of a product that is already approved and being marketed by the pioneer, or the original sponsor, of the drug (usually a competing generic product).**

- هون دخلنا بمرحلة صناعة الأدوية التجارية (يعني في دولة بارسيتامول لكن أنا بدي أصنّع نفس المادة الفعّالة بس باسم تجاري مُختلف، أنا حُر!) فبروح بقدِّم كمان طلب للـ FDA، اللي هو ANDA، ولاحظوا كتاكيتي الخريجين أنت ما عم بتصنع دواء جديد!، لذلك الطلب هاد مُنفصل عن اللي قبله.

- **In these instances, the sponsor of the ANDA provides documentation on the chemistry, manufacturing, controls, and bioavailability of the proposed product to <u>demonstrate biologic equivalency</u> to the original product.**

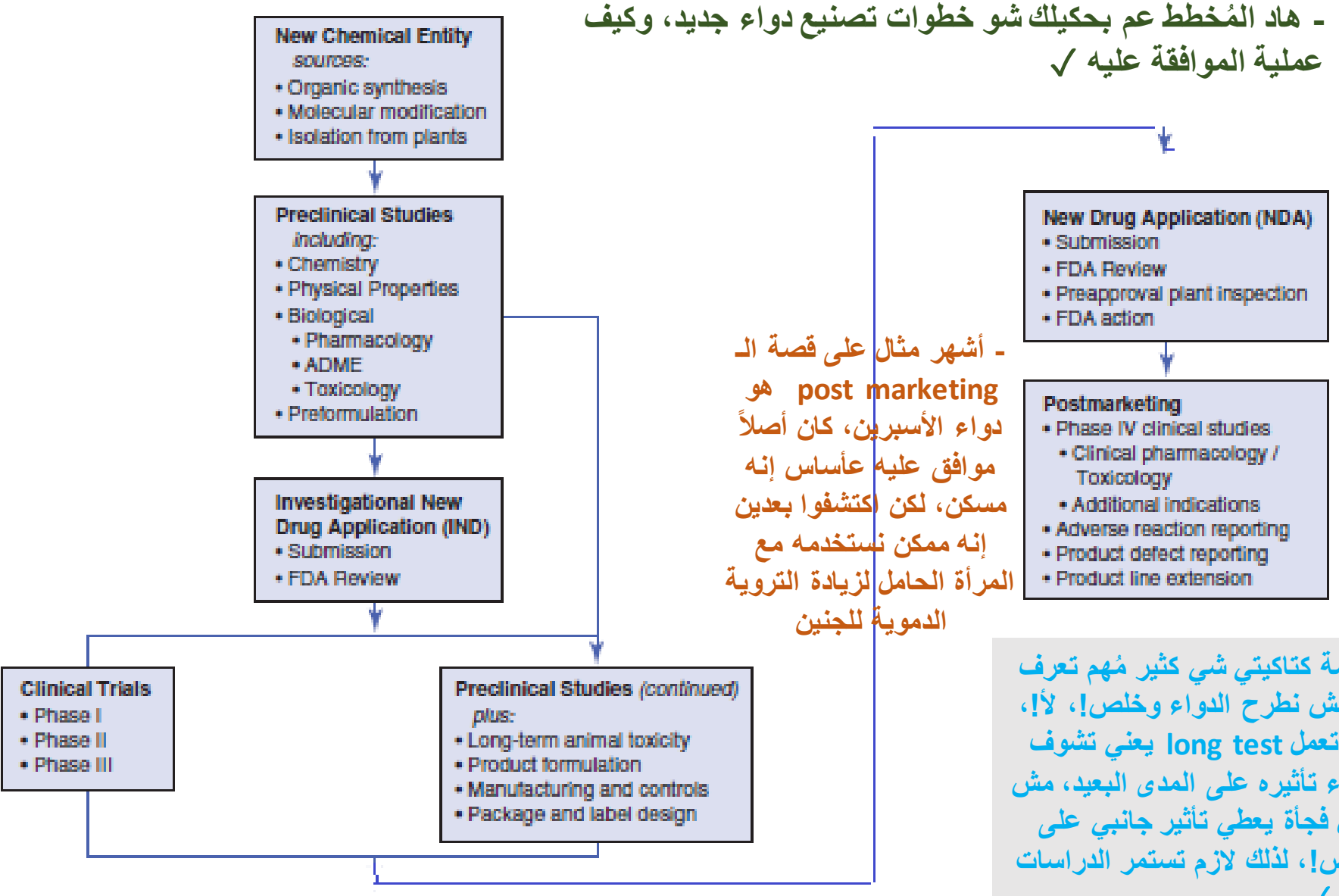
- فوأنت بتعمل الدواء التجاري تبعك لازم يكون كل الـ tests تبعه طبق الأصل عن الـ original drugs ✓(فهون أنت مجبور تعمل equivalent test ) ✓.

- **Clinical data on the drug's safety and efficacy are <u>not required</u> because clinical studies were provided by the pioneer sponsor.**

- هل الدواء تبعك محتاج للـ Clinical trials test؟ لأوَ وكلَّا، ومُستحيل، و Impossible قد الكوكب؛ عشان allerdy الدواء الأصلي خضع لإلها.

# New drug development and approval process

- هاد المُخطط عم بحكيلك شو خطوات تصنيع دواء جديد، وكيف عملية الموافقة عليه ✓



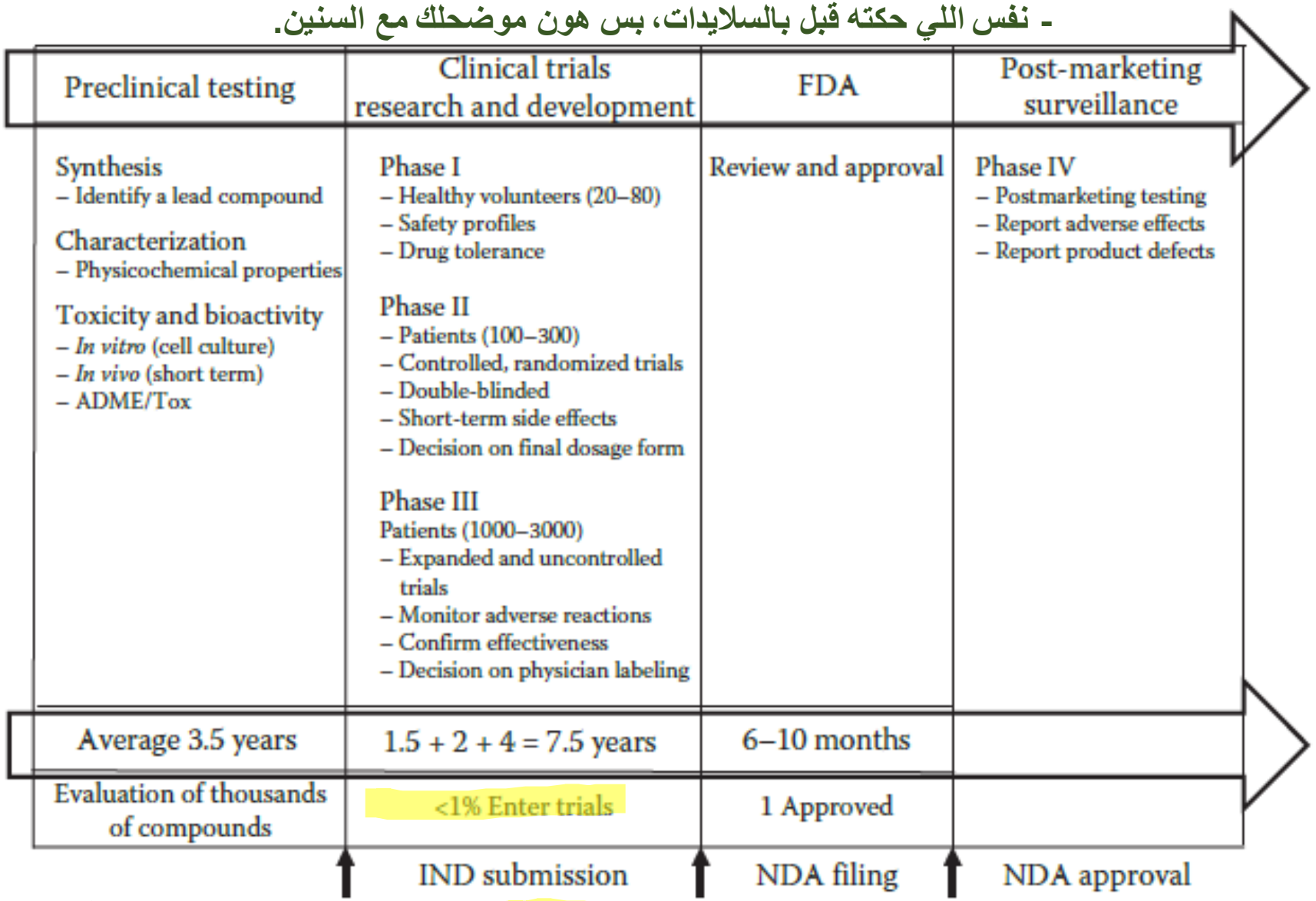

- أشهر مثال على قصة الـ post marketing هو دواء الأسبرين، كان أصلاً موافق عليه عأساس إنه مسكن، لكن اكتشفوا بعدين إنه ممكن نستخدمه مع المرأة الحامل لزيادة التروية الدموية للجنين

- هسة كتاكيتي شي كثير مُهم تعرف إنّه مش نطرح الدواء وخلص!، لأ!، لازم تعمل long test يعني تشوف الدواء تأثيره على المدى البعيد، مش يمكن فجأة يعطي تأثير جانبي على مريض!، لذلك لازم تستمر الدراسات عليه ✓

**The new drug development process from discovery through preclinical and clinical studies, FDA review of the new drug application, and postmarketing activities.**

# New drug development and approval process

- نفس اللي حكته قبل بالسلايدات، بس هون موضحلك مع السنين.




- اللي بيحبك من الـ preclinical بكون بالعادة أقل من ١ ٪ pass

- العملية مش سهلة كتاكيتي!، يعني هي عملية طويلة جداً تحتاج عالأقل ٣ سنين وأكثر!.

**Time course for the development of a new drug**