



שם הקורס:

84629

הערכת סיכונים טוקסיקולוגית של אי-ניקיונות בתרופות Toxicological Risk Assessment of Impurities in Pharmaceuticals

שם המרצה: ד"ר דביר דורון

סוג הקורס: שיעור

היקף שעות: 2 ש"ש

מסטר: ב

שנת לימודים: תשפ"ב

שעות הקורס: יום ו' 10:00-12:00

א. מטרת הקורס ותוצרי למידה (מטרות על / מטרות ספציפיות):
הקורס יקנה לסטודנטים עקרונות מנחים בהערכת הבטיחות של אי-ניקיונות מסוגים שונים בחומרים פעילים ובתכשירים רפואיים מנקודת מבט תעשייתית וידגים את יישומם בהתאם לדרישות הרגולטוריות העדכניות.

תוצרי למידה – הצהרות המפרטות מה מצופה מהסטודנט לדעת, להבין ו/או להיות מסוגל להדגים לאחר השלמת תהליך הלימודים.

1. להכיר סוגים עיקריים של אי-ניקיונות ומקורם לאורך תהליך הפיתוח והייצור של תרופות ולאחר שחרורן לשוק.
2. להבין את הסיכונים הגלומים בנוכחות אי-ניקיונות ואת חשיבות ההערכה הטוקסיקולוגית שלהם בהבטחת האיכות והבטיחות של התרופה.
3. להבין את הקשר בין מאפייני המבנה הכימי של אי-ניקיון לבין תכונותיו הטוקסיקולוגיות ולהכיר כלים חישוביים לחיזוי תכונות אלה (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) בדגש על חומרים החשודים כמוטגנים (mutagens).
4. להכיר את ערכי הסף (thresholds) של אי-ניקיונות מוטגניים ולא-מוטגניים בחומרים פעילים ובתכשירים רפואיים ואת השלכות החריגה מערכים אלה.
5. להכיר גישות מקובלות להכשרה של אי-ניקיונות ולדעת לחשב את החשיפה היומית המותרת (Permitted Daily Exposure, PDE) על בסיס ממצאים של ניסויים טוקסיקולוגיים בספרות הרלוונטית.

ב. תוכן הקורס:

רציונל, נושאים: התעשייה הפרמצבטית מחויבת לאיכות התרופות ולבטיחותן. בשנים האחרונות הולכות ומחמירות דרישות הרגולציה הגלובליות מצד הרשויות



(ובפרט מטעם ה-FDA וה-EMA) שתכליתן להגדיר סטנדרטים להבטחת איכות התוצרת הפרמצבטית, וכפועל יוצא מכך, להגדיל את תועלת הטיפול התרופתי ובד בבד לצמצם את הסיכונים הפוטנציאליים כלפי המטופל הנוטל את התרופה. חלק ניכר מסטנדרטים אלה נוגעים לצמצום נוכחותם הבלתי-נמנעת של אי-ניקיונות שמקורם בתהליך הסינתזה של החומר הפעיל, וכן כאלה הנוצרים לאורך זמן בעקבות פירוק התרופה בשל מאפייני יציבותה הכימית, לצד זיהומים ממקורות חיזוניים שאינם קשורים ישירות לתרופה. בניגוד לחומר הפעיל בתרופה, אין לאי-ניקיונות אלה ערך מוסף למטופל, אך גלום בהם סיכון פוטנציאלי בלבד. מלבד ההיבט הבטיחותי הראשון במעלה, לניהול הסיכונים של אי-ניקיונות יש השלכות על גורל הפיתוח של מוצרים תרופתיים ועל התשומות המושקעות בבקרת האיכות לאורך חיי המוצר לאחר שיווקו. בקורס יינתנו כלים ושיטות להערכת הסיכונים הטוקסיקולוגיים של אי-ניקיונות מסוגים שונים בהתאם לדרישות הרגולטוריות העדכניות, ויוצגו מקרים מעשיים של הכשרת אי-ניקיונות בתרופות מוכרות בהתבסס על נתונים ניסיוניים מהספרות הרלוונטית וממסמכים רגולטוריים לצד כלים חישוביים.

מהלך השיעורים: הקורס מבוסס על מצגות מובנות אשר מציגות את המידע הבסיסי שעל התלמידים להכיר ולהבין. בתוך המצגות ישולבו מקרי מבחן (case studies) עדכניים אשר ימחישו את החומר הנלמד ואת היישומים בתעשייה. אחת ההרצאות תועבר על-ידי מומחה מהתעשייה (עפ"י שיקול דעת המרצה).

תכנית הוראה מפורטת לכל השיעורים:

מס' השיעור	נושא השיעור
1	מבוא לטוקסיקולוגיה – הגדרות, עקרונות ומושגי יסוד, ההבדלים בין hazard ל-risk, סוגים שונים של טוקסיסיות (toxicity), מודלים שונים לבחינת השפעות טוקסיקולוגיות של חומרים (<i>in silico, in vivo, in vitro</i>)
2	מושגי יסוד ברוקחות תעשייתית, פרמקולוגיה, תרופות מקור ותרופות גנריות
3	מבט כולל על אי-ניקיונות בחומרים פעילים ובתכשירים רפואיים ומבוא לרגולציה: פרמקופיאות ו-Regulatory guidelines
4	אי-ניקיונות מוטגניים (ICH M7), Threshold of Toxicological Concern (TTC), שימוש בשיטות QSAR לחיזוי מוטגניות
5	אי-ניקיונות לא מוטגניים (ICH Q3A/B), ערכי סף לדיווח, אפיון והכשרה (Reporting threshold, Identification threshold, Qualification threshold)
6	ממסים שיוריים ואי-ניקיונות מתכתיים/אלמנטריים (ICH Q3C/D)
7	זליגת אי-ניקיונות מחומרי אריזה לתרופות (Extractables and Leachables)
8	גישות מעשיות להכשרת אי-ניקיונות וחישובי חשיפה יומית מותרת (PDE) מתוך ממצאי ניסויים טוקסיקולוגיים
9	סקירה כללית של סוגי ניסויים טוקסיקולוגיים ויישומם בהכשרת אי-ניקיונות
10	Case studies של אי-ניקיונות בתרופות: חלק א
11	Case studies של אי-ניקיונות בתרופות: חלק ב



ג. דרישות קדם:

מומלץ: כימיה אורגנית, כימיה תרופתית, כימיה של מערכות ביולוגיות (ביוכימיה)

ד. חובות / דרישות / מטלות:

בקורס זה יש חובת נוכחות בכל השיעורים, שתיבדק מדי שיעור. תלמיד שייעדר מעל שתי הרצאות ללא סיבה מוצדקת לא יורשה להגיש עבודה מסכמת, ולא יקבל ציון בקורס.

הסטודנטים יתבקשו להגיש עבודה מסכמת (דו"ח) שבה יידרשו ליישם את החומר הנלמד על חקר מקרה (case study) אחד מתוך רשימת נושאים (עפ"י שיקול דעת המרצה).

ה. מרכיבי הציון הסופי:

100% עבודה מסכמת

ו. ביבליוגרפיה:

חומר ביבליוגרפי יינתן במהלך הסמסטר עפ"י התקדמות הקורס ושיקול דעת המרצה.