# کشف مولکول های جدید دارویی

دکتر بهنام اسماعیلی

سه سال قبل زمانی که اولین گزارش رسمی در مورد فرآیند کشف و تهیه مولکول های جدید دارویی و شرکت های فعال در این زمینه منتشر شد، به نظر نمی رسید که طی مدتی کوتاه این موضوع به صورتی گسترده و بخشی فعال در صنعت داروسازی درآید. قبل از آن شرکت های متعددی در آمریکا و اروپا فعالیت خود را آغاز کرده بودند که در سطحی گسترده از تهیه فرمولاسیون های دارویی تا انجام مطالعات پیش بالینی و بالینی را برای شرکت های بزرگ داروسازی انجام می دادند. عضو جدید این خانواده شرکت هایی هستند که اختصاصاً و بر اساس سفارش شرکت های داروسازی به کشف و تهیه مولکول های جدید دارویی می پردازند. این شرکت ها از توانمندی بالایی در علم شیمی برخوردار بوده و با استفاده از جدیدترین روش های تکنولوژیکی و بهره مندی از شیمیدان های مجرب و کارآمد قادرند در مدت کوتاه تری و با هزینه کمتری مولکول های مناسب و هدف را برای شروع تحقیقات دارویی تهیه کنند. گرچه در ابتدا بیشتر شرکت های کوچک تر داروسازی برای تهیه مولکول های مورد نظر

خود به این گونه شرکت‌ها روی آوردند ولی به تدریج بزرگان دنیای داروسازی نیز به آن‌ها جلب شده و همکاری با آن‌ها را در دستور کار قرار دادند. شرکت‌های داروسازی به این باور رسیدند که علم شیمی و کشف مولکول‌های دارویی نه به عنوان بخشی از صنعت داروسازی بلکه بایستی به صورت صنعتی مستقل و در کنار صنعت داروسازی مورد توجه قرار گیرد. در گذشته شرکت‌های داروسازی با به کارگیری بهترین شیمیدان‌ها سعی می‌کردند فرآیند تهیه مولکول‌های جدید را در سطح کیفی بالایی حفظ کنند چرا که در این روند کیفیت کلید اصلی موفقیت بود. ولی این گروه از متخصصان علم شیمی در انجام بخشی از فعالیت‌های خود همواره به دانش و امکانات خارج از شرکت‌های داروسازی وابسته بوده و هستند. در واقع طی چند سال اخیر این دو بخش به هم پیوسته و به صورتی مستقل ولی در ارتباط با صنعت داروسازی درآمده‌اند. این گونه شرکت‌ها از همان ابتدا چنان موفق عمل کردند که مفهوم سریع، ارزان و در حجم بالا را در اذهان جا انداختند. شرکت‌های داروسازی با سفارش تهیه مولکول‌های جدید به این گونه شرکت‌ها در واقع خود را از مشکل تهیه امکانات بسیار گسترده مورد نیاز و نیز تعداد زیاد شیمیدان رها می‌سازند. مزیت دیگر چنین امری فراهم شدن امکان تهیه تعداد بسیار زیادتری از مولکول‌های جدید برای شرکت‌های بزرگ داروسازی است. زیرا هر شرکت داروسازی می‌تواند به طور هم‌زمان سفارش ساخت مولکول‌های جدید را به چندین شرکت فعال در این زمینه داده و پس از مدتی تعداد قابل توجهی مولکول جدید، برای ادامه مطالعات داشته باشد. شرکت‌های شیمیایی مورد بحث، علاوه بر تهیه فرآورده‌های جدید، در تبیین مراحل اولیه مطالعه بر روی این گونه فرآورده‌ها و تهیه کتابخانه حاوی اطلاعات مولکول‌های جدید واجد شرایط برای شروع مطالعات نیز به شرکت‌های داروسازی کمک می‌کنند. حتی گاهی مواقع ارزیابی شیمیایی ترکیبات رقبا نیز به این شرکت‌ها واگذار می‌شود. بعضی از این شرکت‌ها علاوه بر ارائه روش ساخت مولکول‌های جدید، در زمینه تولید انبوه، خالص‌سازی و حتی تهیه ترکیب مناسب جهت شروع مطالعات R&D نیز خدماتی را ارائه می‌دهند.

بنابراین شرکت‌های عرضه‌کننده خدمات شیمیایی را به دو گروه تقسیم می‌کنند. گروه اول که تقریباً پوشش کاملی از خدمات را فراهم می‌سازند، در زمینه کلیه مشکلات احتمالی بعدی در انجام مطالعات و تحقیق بر روی هر مولکول جدید با شرکت دریافت‌کننده خدمات همراه بوده و برای حل این مشکلات همکاری می‌کنند. چنین همکاری به خصوص وقتی مشتری آن‌ها در زمینه داروهای بیولوژیکی فعالیت کنند از ارزش و اهمیت بیشتری برخوردار است. گروه دوم شرکت‌هایی هستند که فقط خدماتی خاص و در زمینه‌هایی خاص را ارائه می‌دهند و بیشتر مناسب مشتریانی هستند که دقیقاً به دنبال هدفی خاص بوده و نیازمند کمک و همکاری خاص در یک زمینه

ویژه هستند. در این حالت شرکت ارائه دهنده خدمات پس از فراهم ساختن اطلاعات و یا مولکول های مورد نیاز مشتری عملاً ارتباطی با ادامه کار نخواهد داشت. شرکت های بزرگ داروسازی که خود از قبل از امکانات و نیروی انسانی متخصص در امر تهیه داروهای جدید بهره مند بوده اند، بیشتر به شرکت های گروه دوم علاقه نشان می دهند تا بتوانند فرآیند تهیه داروهای جدید خود را تسریع کنند. عواملی از قبیل کیفیت و توانایی انجام کارها، هزینه های مورد نیاز در انتخاب شرکت های تهیه کننده مولکول های جدید دارویی تاثیرگذار هستند. البته هنوز هم مهم ترین انگیزه شرکت های داروسازی در واگذاری کشف و تهیه مولکول های جدید دارویی کاهش زمان و دسترسی سریع تر است هرچند که ممکن است هزینه را افزایش دهد. شرکت های بزرگ داروساز در واگذاری تهیه مولکول های دارویی به سایر شرکت ها از معیارهای مختلفی پیروی می کنند.

به طور مثال شرکت فایزر شرکت خاصی که توانایی تهیه مولکول های جدید دارویی را داشته باشد و در عین حال بتواند با سرعت عمل کند انتخاب می کند. پس از رسیدن به مرحله انتخاب یک مولکول از بین چندین مولکول تهیه شده برای یک هدف خاص، شرکت فایزر ترجیح می دهد که ادامه کار را توسط خود و به صورت مستقل ادامه دهد. در مقابل شرکت GSK ضمن در نظر گرفتن توانایی های فنی و اجرایی و سطح کیفی عملکرد، ترجیح می دهد برای یک طرح خاص به طور هم زمان با چندین شرکت برای تولید مولکول های جدید دارویی خود همکاری کند. این شرکت ها بایستی قادر باشند پس از عقد قرارداد طبق جدول زمانبندی و بدون وابستگی به امکانات شرکت GSK عمل کنند. نمونه دیگر شرکت دارویی pharmaceutical TAP است. TAP شرکت مشترک آبوت و تاکدای ژاپن است و به طور کامل و صد در صد در تهیه داروهای جدید به شرکت های دیگر وابسته بوده و اجرای چنین طرح هایی را به دیگران واگذار می کند. شرکت های ارائه دهنده خدمات مربوط به تهیه مولکول های جدید دارویی زمانی موفق خواهند شد که از ساختار مدیریتی قوی و کارآمد بهره مند بوده و بتوانند به طور موثر و گسترده اطلاعات حاصله را با شرکت های طرف قرارداد مبادله کنند. این اطلاعات شامل ساختمان شیمیایی، روش های تولید و اطلاعات مربوط به آزمایشات مربوطه می شود. گرچه شرکت های مهم درگیر در امر کشف و تهیه داروهای جدید عمدتاً در ژاپن و آمریکا فعالیت می کنند ولی امروزه بازیگران جدیدی از سایر مناطق دنیا به خصوص چین، هند و روسیه به این عرصه وارد شده اند. روسیه از توانمندی های بالایی در امر شیمی بهره مند است که ریشه های آن به یک قرن قبل برمی گردد. شرکت های شیمیایی روسی می توانند به راحتی به کار گرفته شوند. پس از فروپاشی شوروی تعداد زیادی شیمی دان روسی متقاضی کار در خارج بودند. بسیاری از آن ها روسیه را ترک کردند ولی هنوز هم پایه های شیمی و شرکت های شیمیایی

روسی بسیار قوی هستند. مسکو می‌تواند به یکی از مراکز عمده کشف مولکول‌های جدید دارویی تبدیل شود. تحقق این امر در گرو الزامات متعددی است که مهم‌ترین آن‌ها توانایی برقراری ارتباط به زبان انگلیسی است. حداقل مدیران ارشد شرکت‌های شیمیایی روسی امروزه انگلیسی صحبت می‌کنند. به هر حال برای درک توانایی بالای روس‌ها در امر شیمی بد نیست بدانیم که سه شرکت مهم و اول کنونی دنیا که به امر تهیه مولکول‌های جدید دارویی اشتغال دارند آمریکایی ـ روسی هستند. در این شرکت‌ها یعنی ChemBridge، ChemDiv و Asinex جمعاً ۵۰۰ شیمیدان ارشد فعالیت می‌کنند. چین نیز در زمینه تحقیقات شیمیایی مربوط به داروهای جدید کشور مهمی محسوب می‌شود. امکانات فنی در این کشور بسیار بالا است و امروزه یک جریان رو به گسترش از شیمی‌دان‌های چینی فارغ‌التحصیل در اروپا و آمریکا پتانسیل و توانایی اجرایی شرکت‌های چینی را بسیار افزایش داده است. پیوستن چین به سازمان تجارت جهانی و هم‌چنین اعمال قوانین مربوط به حفظ patent، چین را هر چه بیشتر مناسب برای انجام تحقیقات مربوط به کشف مولکول‌های جدید دارویی کرده است. مدل مدیریت چینی نیز هر چه بیشتر به الگوهای غربی نزدیک می‌شود که بسیار مطلوب نظر شرکت‌های داروسازی اروپایی و آمریکایی است. رشد هند در زمینه مورد بحث این مقاله بسیار خوب و قابل توجه بوده است. مزیت هند در مقایسه با چین در نیروی کار بسیار گسترده‌ای است که سالانه فارغ‌التحصیل و به بازار کار وارد می‌شوند. نیروی کاری که مشکل زبان نداشته، حقوق پایینی دریافت می‌کند و بیشتر از همکاران چینی خود به غرب و قوانین حاکم در تجارت در دنیای پیشرفته واقف و آگاه است. هند نیز به عضویت سازمان تجارت درآمده و شرکت‌های داروسازی آن طی چند سال گذشته نشان داده‌اند که هند کشور موفقی در هر دو زمینه تولید دارو و مواد اولیه دارویی است. در حال حاضر ۷۵ شرکت داروسازی هند دارای تائیدیه FDA هستند. به همین میزان شرکت‌های هندی می‌توانند در امر کشف و تهیه مولکول‌های جدید دارویی هم موفق عمل کنند. اقتصاد و قوانین حاکم بر آن در هند ساده‌تر و روشن‌تر از چین و یا روسیه بوده و از آن مهم‌تر علم کامپیوتر و کاربرد آن در صنعت، در هند گسترده‌تر و در دسترس‌تر از روسیه و یا چین است. در کنار مزایای ذکر شده برای کشورهایی همانند هند، چین و روسیه نمی‌توان از مشکلات رویکرد به این کشورها چشم‌پوشی کرد. برای شرکت‌های بزرگ داروسازی که عمدتاً آمریکایی هستند بُعد مسافت یک مساله است. لذا این شرکت‌ها ترجیح می‌دهند تا با منابع داخلی کار کنند. فرآیند تهیه یک مولکول جدید دارویی مستلزم ارتباط نزدیک و مداوم هر دو طرف قرارداد است.

کنفرانس‌های تلفنی با توجه به مشکلات زبان و فرهنگ هرگز جای بحث‌های رو در رو را نمی‌گیرند. سطح اطمینان به شرکت‌های چینی و هندی نیز هنوز صد در صد نشده است

به خصوص شرکت های هندی که خود به نوعی شرکت های داروسازی هم هستند و می توانند به راحتی به عنوان رقیب پس از مدتی به بازار نفوذ کنند. شاید بتوان گفت راه حل نهایی برای این موضوع ایجاد مراکز تحقیقاتی غربی در کشورهای روسیه، چین و هند است تا ضمن بهره مندی از توانایی های فنی و انسانی این کشورها بتوان از حفظ اطلاعات اطمینان حاصل کرد و خطرات کناری را به حداقل رسانید.

کشف قراردادی دارو عنوان جدیدی است که از چند سال پیش در دنیای داروسازی مورد استفاده قرار می گیرد. برابر آمار در حال حاضر تنها ده درصد مطالعات مربوط به کشف مولکول های جدید دارویی توسط شرکت های مستقل از شرکت های داروسازی متقاضی انجام می گیرد. گفته می شود با سرعت رشد فعلی، این رقم تا پایان سال ۲۰۰۸ به ۲۵ درصد خواهد رسید. حقیقت این است که در شرکت های داروسازی این روند هنوز هم همانند شرکت های بیوفارماسیوتیکال مورد توجه قرار نگرفته است. واگذاری مطالعات مربوط به تهیه و کشف مولکول های جدید در شرکت های بیوفارماسیوتیکال به یک الزام تبدیل شده است. ورود سریع تر به بازار، مهم ترین اصل است که حتی می تواند افزایش هزینه های تحقیقات اولیه را نیز بپوشاند. ارزش قراردادهای مربوط به کشف داروهای جدید در سال ۲۰۰۴ حدود ۱/۶ میلیارد دلار بوده است. این رقم در سال ۲۰۰۵ به حدود ۱/۷۵ میلیارد دلار رسیده و تا پایان ۲۰۰۸ به رقمی بالغ بر ۲/۳۵ میلیارد دلار خواهد رسید. در صورت تحقق این رقم روند رشد کشف قراردادی دارو طی سال های آینده ۲۵ ـ ۲۰ درصد در سال خواهد بود.