

قرن داروسازی

دهه چهل

ترجمه: دکتر اسماعیل ابوالبشر

مقدمه

دهه چهارم قرن بیستم در صنعت داروسازی به عنوان دهه آنتی بیوتیک‌ها شناخته می‌شود. برای بررسی بهتر زمینه‌های حصول موفقیت‌های این دهه باید به سال ۱۹۲۹ برگردیم زمانی که Rene Dubas از موسسه تحقیقات پزشکی راکفلر Tyrothricin را کشف و جداسازی نمود. این ترکیب از میکروب *Bacillus brevis* سیر تکامل به دست آمده و توانایی از بین بردن باکتریهای گرم مثبت را دارد بود. قبل از آن به طور اتفاقی دو ترکیب پنی‌سیلین و داروهای سولفا کشف شده بودند. کشف Dubos اولین

موفقیت حاصل از مطالعات از قبل برنامه‌ریزی شده بود در صورتی که موفقیت غیر منتظره فل‌مینگ در کشف پنی‌سیلین به صورت اتفاقی به دست آمد و از زمان شناخت خصوصیات آنتی باکتریایی قارچ *Penicillium notatum* در سال ۱۹۲۸ تا عرضه پنی‌سیلین به عنوان یک ترکیب فعال ۱۲ سال طول کشید. البته مطالعات فل‌مینگ بر پایه تحقیقاتی بود که در سال ۱۸۹۶ توسط یک دانشمند فرانسوی به نام Ernest Augustin Duchense در لیون فرانسه و بر روی حیات و رشد باکتری‌ها و قارچ‌ها انجام شده بود. این محقق برای اولین بار خواص ضد باکتریایی قارچ

Penicillium notatum را بر روی گونه‌هایی از اشرشیا کلی و باسیل تیفوئید مشاهده و گزارش کرده بود. پس از فلمینگ یک دانشجوی رشته آسیب‌شناسی در اکسفورد به نام Walter Florey تحقیقات خود را بر روی ترشحات مخاطی و لیزوزوم (یک آنزیم ضد باکتری کشف شده توسط فلمینگ) قرار داد. با ادامه تحقیقات در زمینه اثرات ضد باکتری لیزوزوم و مخاط روده او بسیار علاقه‌مند شد که به ماهیت واکنشهای شیمیایی دخیل در بروز این اثرات پی برد. او در سال ۱۹۳۵ از یک شیمی دان به نام Ernest Boris برای همکاری دعوت بعمل آورد و او را تشویق کرد که به مطالعه اثرات مولکولی لیزوزوم بپردازد. Florey بیش از اثرات ضد باکتریایی این ترکیب به نقش احتمالی آن در زخم‌های دوازدهه علاقه‌مند بود. بر اساس مطالعات اولیه این دو فکر می‌کردند که ماده‌ی فعالی که موجب تخریب استافیلوکوک می‌شود احتمالاً شبیه لیزوزوم بوده و نحوه‌ی اثر آنها نیز مشابه است. این دو محقق به مطالعه فرآورده‌های ضد میکروبی میکروارگانسیم‌ها پرداختند و هرگز تصور نمی‌کردند که یکی از این فرآورده‌های کشف برجسته دیگری در این زمینه خواهد بود. اوج این مطالعات در سال ۱۹۳۹ و سالهای آغازین جنگ جهانی دوم بود. پایه مطالعات آنها بر پنی سیلین و جداسازی آن بود که ماه مارس سال ۱۹۴۰ انجام گرفت. در ماه می همان سال Flory ابتدا در موش و سپس پنی سیلین را در درمان انسانهای مبتلا به انواع عفونتهای استافیلوکوکی به کار گرفتند. نتیجه این مطالعات برتری تجویز پنی سیلین در مقایسه با داروهای سولفا بود که در آن زمان درمان مرسوم عفونت‌های مشابه

بودند. مشکل اصلی گروه مطالعاتی اکسفورد تهیه پنی سیلین کافی بود که ابتدا رشد قارچ با روش کشت سطحی تهیه می‌شود و به علت بروز جنگ و مشکل تهیه لوازم مورد نیاز به جاری ظروف مخصوص کشت از لگن‌های بیمارستانی (Bedpans) استفاده می‌کردند در آن زمان بریتانیا در حال جنگ بود و صنایع داروسازی آن نیز نیرو، مواد و علاقه لازم برای کمک به تحقیقات Florey را از خود نشان نمی‌دادند. آنها سرانجام در سال ۱۹۴۱ به آمریکا مهاجرت کرده و مطالعات خود را پی گرفتند. مشکل عمده دیگر آنها بازده پایین روش تولید پنی سیلین در آن زمان بود که سرمایه‌گذاری در این زمینه را برای صنایع غیراقتصادی می‌کرد. در آمریکا Florey از محلولی تهیه شده از ذرت برای آماده‌سازی محیطهای کشت استفاده کرد که بازده تولید را ۱۰ برابر می‌کرد. در آن زمان Florey پنی سیلین جی را به دست آورد که از پنی سیلین اف مرسوم در آن زمان متفاوت و بسیار موثرتر بود. پس از به دست آمدن دو موفقیت فوق سه شرکت مرک، فایزر و اسکویپ برای همکاری و سرمایه‌گذاری بر روی پروژه پنی سیلین اظهار تمایل کردند. ورود آمریکا به جنگ موجب شد که دولت آمریکا از صنایع داروسازی بخواهد برای تولید هر چه بیشتر پنی سیلین به منظور درمان مجروحان جنگ فعال شده و همکاری کنند. در سال ۱۹۴۳ تولید پنی سیلین جی توسط شرکت‌های آمریکایی به ۲۱ میلیارد واحد در درمان رسید و به راحتی در دسترس همگان قرار گرفت. در سال ۱۹۴۴، علاوه بر مجروحین جنگ پنی سیلین در درمان سوزاک و سفلیس نیز به کار گرفته شد. تولید پنی سیلین

در آمریکا چندان سرعت گرفت که در سال ۱۹۴۵ به ۷ تریلیون واحد درمان رسید. سرانجام مطالعات سه محقق فوق یعنی Chain، Florey و Fleming در سال ۱۹۴۵ جایزه نوبل در پزشکی را برای آنان به ارمغان آورد. البته دوران طلایی پنی سیلین نیز کم کم به سرآمد و مسأله بروز مقاومت میکروبی کشف شد. طرح این مسأله به سال ۱۹۴۰ بر می‌گردد که برای اولین بار گونه‌ای از استافیلوکوک طلایی مقاوم به پنی سیلین گزارش شد. این مسأله به ظاهر کوچک و کم اهمیت در آن سالها طی طول زمان به موجی عظیم از بروز مقاومت میکروبی تبدیل شد که در حال حاضر به عنوان یک مشکل عمده علم پزشکی و داروسازی مطرح است. گرچه پنی سیلین در درمان جراحات جنگی و امراض مقاربتی بسیار موفق نشان داد ولی از همان ابتدا عدم کارایی آن در درمان مالاریا مشخص گردید. طی سال ۱۹۴۲ حدود ۹۰۰۰ مورد ابتلا به مالاریا در بین سربازان آمریکا گزارش شد. تنها داروی در دسترس در آن زمان Atabrine بود. این دارو علاوه بر مزه بسیار تلخ آن موجب بروز سردرد، تهوع و استفراغ می‌شد. علت اصلی عدم محبوبیت این دارو علاوه بر علل ذکر شده، شایعه یا باور غلط بروز ناتوانی جنسی و نیز ایجاد چهره زرد و تکیده در اثر مصرف آن بود. البته این دارو مؤثر واقع و جان بسیاری از مبتلایان را نجات داد. در آن زمان سه شرکت آبوت، لیلی و مرک تولید آتابرین را عهده دار بوده و تنها در سال ۱۹۴۴ بالغ بر ۳/۵ میلیارد قرص آتابرین تولید کردند. علت مصرف بالای آتابرین عدم دسترسی آمریکا به مقادیر کافی کینین بود که در درمان مالاریا مؤثر بوده و از برگ درخت

سینکونا که بومی آمریکای مرکزی و جنوبی است، به دست می‌آمد. به علت شرایط خاص گفته شده محققین آمریکایی علاوه بر تلاش برای تهیه مقادیر کافی کینین توجه خود را به ساخت کینین و نیز کشف داروهای جدیدتر معطوف کنند. مطالعات انجام شده در این زمینه بحث‌های فراوانی را به دنبال داشت زیرا پزشکان امریکا طی این مطالعات بدون دادن آگاهی کامل ۴۰۰ زندانی را به مالاریا مبتلا تا مورد تحقیق قرار دهند. این مسئله تا حدی مهم بود که پزشکان نازی تحت محاکمه در دادگاه نورنبرگ از آن برای توجیه رفتار غیر انسانی خود بر روی افراد بی گناه استفاده کردند.

در سال ۱۹۴۴ دو محقق آمریکایی به نام‌های Robert B. Woodward و William E. Dorring کینین را برای اولین بار سنتز کردند. موفقیت‌های Woodward در علم سنتزهای آلی در سال ۱۹۶۴ جایزه نوبل شیمی را نصیب وی ساخت. شرکت بایر آلمان نیز در سال ۱۹۳۴ و اواسط دهه چهل کلروکین و سایر فراورده‌های مهم ضد مالاریا را تحت نام رزوشین را تهیه و به بازار عرضه کرد. گرچه بروز مقاومت به کلروکین سریعاً شایع شد، این دارو هنوز از درمان‌های اولیه مالاریا محسوب می‌شود.

تحقیقات انجام شده و نتایج حاصل از مطالعه بر روی روشهای تهیه پنی سیلین موجب شد که در سال ۱۹۴۰ گروه دیگری از محققین به سرپرستی Selman A. Waksman ترکیبی به نام Actinomycin را از Actinomyces griseus که بعدها Streptomyces griseus نامیده شد تهیه کنند. اکتینومایسین موجب تخریب باکتری‌های گرم منفی مولد تیفوئید، اسهال، وبا و... می‌شد.

سمیت بالای این فراورده موجب شده است که اساساً به عنوان یک وسیله تحقیقاتی در مطالعات بیولوژی سلولی بکار رود. در سال ۱۹۴۲ دو محقق فوق Streptothricin را تهیه و خالص سازی کردند که از تکثیر عامل مولد سل جلوگیری می‌کرد ولی درجه سمیت آن نیز بالا بود. سرانجام در سال ۱۹۴۴ گروه مطالعاتی Waksman استرپتومایسین را تهیه کردند. استرپتومایسین اولین آمینوگلی کوزید درمانی بود که همانند پنی سیلین ساخت پروتئین در سلولهای باکتری را کاهش می‌داد ولی برعکس آن بر روی باکتریهای گرم مثبت اثر می‌کند. استرپتومایسین بزرگترین کشف دارویی دهه چهارم قرن بیستم پس از پنی سیلین محسوب می‌شود. ارزش آن زمانی مشخص می‌شود که بدانید در سال ۱۹۴۲ حدود ۱۰ میلیون نفر در اروپا به سل مبتلا بوده که صدها هزار نفر از آنها در نتیجه این بیماری جان باختند. داروهای موجود در آن زمان یعنی پنی سیلین و سولفاها نیز اثر چندانی بر این بیماری نداشتند. در ابتدای سال ۱۹۴۰، مرک با کمک یکی از محققین گروه Waksman به نام Woodruff تولید استرپتومایسین را شروع کرد. پس از آن که دو محقق به نامهای Hinshow و Feldman اثربخشی درمانی و سمیت کم این دارو را در درمان سل به اثبات رسانند، در ۲۰ نوامبر سال ۱۹۴۴ برای اولین بار از استرپتومایسین به طور رسمی در درمان مبتلایان به سل استفاده شد. با به کارگیری استرپتومایسین علم پزشکی توانست یک بیماری شایع و کشنده دیگر را کنترل کند و در نتیجه جایزه نوبل پزشکی سال ۱۹۵۲ به Waksman اهدا گردید.

مطالعات انجام شده در شرکت مرک آلمان موجب عرضه گسترده استرپتومایسین به بازار شد ولی موفقیت و خوشحالی صاحبان این شرکت زمانی دوچندان شد که این مطالعات موفقیت قابل توجه و غیرمنتظره دیگری را نیز به دنبال داشت. در آن زمان پزشکان برای درمان آنمی پرنی شیوز از تزریق عصاره جگر استفاده می‌کردند که حامل فاکتوری بود که موجب درمان و کنترل این بیماری می‌شد. ولی زمانی که بیماران تزریق عصاره را متوقف می‌کردند بیماری آنها دوباره عود می‌کرد. در این زمان و در پی کشف و جداسازی فاکتور آنمی پرنی شیوز از عصاره جگر محققین شرکت مرک دریافتند که گونه‌ای از *Streptomyces griseus* همانند گونه تولید کننده استرپتومایسین قادر به تولید فاکتور کم خونی یا آنمی پرنی شیوز است. دانشمندان شرکت مرک با استفاده از یافته فوق موفق شدند این فاکتور را از محیط کشت جداسازی، خالص و پس از کریستال کردن به عنوان روش درمان این آنمی کشنده به بازار عرضه کنند. این فاکتور که نوعی ویتامین بود بعداً به نام ویتامین B_{۱۲} نامیده شد.

در واقع طی این سالها سه جهش عمده از پنی سیلین به استرپتومایسین و ویتامین B_{۱۲} صورت گرفته و به قولی به سه شماره و با سه شلیک سه بیماری شایع و کشنده تحت کنترل در آمده بودند. یک دوره زمانی طلائی که در هر سه موفقیت بی نظیر حاصل شرکت داروسازی مرک سهیم بود.

در سال ۱۹۵۶ تنها زن انگلیسی دارنده جایزه نوبل ساختمان مولکولی ویتامین B_{۱۲} را مشخص کرد. او در دهه چهل قرن بیستم همین

کشف را در مور ساختمان پنی سیلین انجام داده بود.

کشفیات فوق مطالعات مربوط به آنتی بیوتیک‌های جدید را بسیار تسریع کرد. اصلاح آنتی بیوتیک‌ها اولین بار توسط P. Vuillemin در سال ۱۸۸۹ به کار رفت و در سال ۱۹۴۷، Waksman این داروها را به عنوان فرآورده‌های شیمیایی تولید شده توسط میکروبها که موجب مهار و یا حتی مرگ سایر میکروبها می‌شوند تعریف کرد. در سال ۱۹۴۸ اولین آنتی بیوتیک تتراسیکلین به نام کلر تتراسیکلین یا aureomycin توسط Benjamin M. Duggar استاد دانشگاه ویسکانسین و مشاور شرکت داروسازی لدلی تهیه شد.

کشف تتراسیکلین قدم مهمی بود که سرآغاز تهیه آنتی بیوتیک‌های مؤثر دیگر محسوب می‌شود. در دهه چهارم قرن بیستم سایر آنتی بیوتیک‌های گسترده طیف مؤثر بر ساخت دیواره سلولی از جمله سفالوسپورین‌ها و باستیراسین کشف شدند. سفالوسپورین برای اولین بار توسط Guiseppe Brotzn در سال ۱۹۴۸ در دانشگاه کالیگاری ایتالیا از Cephalosporium acremonium جداسازی شد.

گرچه در دوره زمانی مورد بحث شرکت لدلی آمریکا عمدتاً در تهیه فرآورده‌های خورنی فعال بود، کم کم به تولید انواع ویتامین‌ها و فرآورده‌های غذایی از جمله اسید فولیک پرداخت. مطالعات انجام شده توسط محققان در بیمارستان کودکان بوستن مبنی بر اثرات منفی اسید فولیک بر امراض سرطانی گروه تحقیقاتی شرکت لدلی را بر آن داشت که آنتی متابولیت‌ها

را تهیه کنند. این مطالعات در سال ۱۹۴۸ موجب کشف متوترکسات شد که به سرعت در درمان لوسمی به کار گرفته شد. از نقطه نظر تاریخی پیشگام تحقیقات مربوط به آنتی متابولیت‌ها که موجب تخریب سلولهای سرطانی می‌شوند محقق به نام George Hitchings از شرکت داروسازی ولکام انگلستان است. او و همکارانش در سال ۱۹۴۲ مطالعه‌ای را شروع کردند که سرانجام در سال ۱۹۴۸ موجب کشف اثرات ضد سرطان ۶ و ۲ دی آمینوپورین و سپس تهیه ۶-مرکاپتوپورین که در درمان لوسمی حاد بسیار موفق عمل می‌کند. Hitching و همکارانش در سال ۱۹۸۸ جایزه نوبل پزشکی را دریافت کردند. کشفیات این گروه در زمینه اصول مهم دارو درمانی راه را برای مطالعات بعدی و کشف داروهای مهم بعدی هموار ساخت.

کشف کورتیکوستروئیدها به عنوان عوامل درمانی به سال ۱۸۵۵ و زمانی بر می‌گردد که Thomas Addison ارتباط بین غده فوق کلیه و بیماری آدیسون را تبیین کرد. البته کاربرد درمانی کورتون‌ها زمانی آغاز شد که دو گروه تحقیقاتی مجزا به سرپرسی Edvard calvin kendall در آمریکا و Thadeus Reichstein از دانشگاه بال هورمون‌های متعددی را از بخش قشری فوق کلیه جداسازی کردند. در سال ۱۹۴۸ Kendall اثربخشی Cortisone در درمان آتریت روماتوئید را اثبات کرد و به همین خاطر به اتفاق همکارش Philip S. Hench در سال ۱۹۵۰ جایزه نوبل پزشکی را دریافت کردند. در همین دوره زمانی اولین داروی مؤثر در درمان امراض قلبی نیز به بازار عرضه شد. در سال ۱۹۴۰ محقق به نام Karl paul link از دانشگاه ویسکانسین که در

حال بررسی علت مرگ گاو و گوساله‌ها در اثر خون‌ریزی بود علت عدم انعقاد خون در این حیوانات را در نوع شبدر خورده شده توسط حیوانات مبتلا یافته و سپس توانست داروی ضد انعقاد دی‌کومارول یا وارفارین را تهیه و کشف نماید. در دوره زمانی جنگ‌های جهانی اول و دوم و سپس دوره جنگ سرد مطالعات بسیاری به منظور تهیه سلاح‌های شیمیایی انجام شد که در مواردی منجر به کشف داروهای موثری گردید. از جمله گاز خردل که در جنگ جهانی اول به عنوان سلاح به کار گرفته شد و در سال ۱۹۴۲ کارائی آن در درمان لنفوم به اثبات رسید. این مطالعه توسط Alfred Gilman و Fred Phillips انجام شد.

مسأله مهم دیگر مطرح در این دهه موضوع استفاده از انسانها در تحقیقات مربوط به داروهای جدید بود. اقدامات وحشیانه نازیها در سوء استفاده از زندانیان یهودی برای آزمایش داروهای جدید باعث شد که تصمیمات و خط‌مشی‌های معینی توسط مقامات مسئول

برای مطالعات بالینی در انسان اتخاذ گردد. در واقع انجام هر مطالعه‌ای منوط به مثبت بودن نظری کاربرد آن در انسانها و انجام توسط افراد صاحب صلاحیت از نظر علمی و گذراندن مطالعات کافی در حیوانات گردید. این دستورالعمل که به Nuremberg Code معروف شد همچنان تاکید می‌کند که مطالعه بایستی به گونه‌ای طراحی و انجام شود که از هرگونه آزار روحی و جسمی افراد تحت مطالعه پرهیز شود و افراد داوطلب از قبل راجع به عوارض احتمالی مطالعه کاملاً توجیه شوند.

دو کشف مهم دهه چهارم قرن بیستم یعنی پنی سیلین و DDT و به دنبال آن موجی از کشفیات و مطالعات جدید موجب بهبود قابل توجه سطح درمان و سپس سطح کیفی زندگی اجتماعی شد و بهداشت را که تا آن موقع بیشتر یک مسأله اجتماعی بود به صورت موضوعی سیاسی و مورد توجه رهبران و سیاستمداران درآورد.

