

# شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال

## چهره‌نوین دنیای داروسازی

دکتر اسماعیل پویایی

و Fabry. در شکل شماره یک میزان سهم گروه‌های متعدد درمانی از فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال مشخص شده است. در صورتی که بر اساس انتظار موجود میزان سهم این داروها از بازار جهانی دارو تا سال ۲۰۰۶ به رقم ۴۵-۵۰ میلیارد دلار برسد می‌توان اذعان داشت هیچ بخشی از صنعت جهانی دارو از چنین رشدی برخوردار نیست که این امر اهمیت شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال را هر چه بیشتر برجسته می‌سازد.

عواملی که موجب چنین رشد برجسته‌ای شدند عبارتند از:

■ موج غیرقابل تصویری از سرمایه‌گذاری و برنامه‌های تحقیقاتی در زمینه مهندسی ژنتیک

میزان فروش داروهای بیوفارماسیوتیکال در سال ۲۰۰۱ به رقم ۲۲-۲۳ میلیارد دلار رسید که در آن زمان ۶ درصد کل بازار جهانی دارو را شامل می‌شد. فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال به داروهای اطلاق می‌شود که حاوی یک پروتئین نوترکیب به‌عنوان داروی اصلی و یا ماده فعال باشند. این تعریف در واقع مرز بین فرآورده‌های «Biopharmaceutical» با ترکیبات «Biologics» را مشخص می‌کند. بدین ترتیب واکنش‌های قدیمی موجود در بازار در زمره داروهای بیوفارماسیوتیکال قرار نمی‌گیرند.

داروهای بیوفارماسیوتیکال به گروه‌های درمانی مختلفی تقسیم می‌شوند از جمله آرتروز روماتوئید، آسم، امراض ژنتیکی مانند Gaucher

که از اواسط قرن گذشته شروع شده است. موجی که امروزه حتی شرکت‌های بزرگ داروسازی یا فارماسیوتیکال را نیز به دنبال خود کشانده است.

■ خصوصیات ویژه فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال از جمله انتخابی و کاملاً طبیعی بودن نحوه اثر آن‌ها که موجب علاقه شدید به مصرف این گونه داروها شده است.

■ عرضه داروهای برجسته و بسیار پرفروش از جمله اریتروپوئیتین (EPO)، اینترفرون‌ها یا Filgrastim که با فروش چند میلیارد دلاری توجه بسیاری را به خود معطوف داشته‌اند.

فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال را تا قبل از تایید جهت استفاده به عنوان دارو، تحت عنوان  $NBA_5$  یا New Biological Actives می‌نامند. هر ساله تعداد بیشتری  $NBA_5$  تولید می‌شود و به همان نسبت میزان عرضه داروهای بیوفارماسیوتیکال افزایش می‌یابد به طوری که در سال ۲۰۰۱ سهم فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال عرضه شده در آمریکا از کل ترکیبات شیمیایی جدید (شامل بیولوژیکی یا شیمیایی) حدود ۳۰ درصد بوده است. این حقیقت در شکل شماره ۲ به تصویر کشیده شده است. در پایان سال ۲۰۰۲ بالغ بر ۶۰۰  $NBA_5$  جدید در دست مطالعه بوده‌اند که انتظار می‌رود نهایتاً ۶۰-۵۰ داروی بیوفارماسیوتیکال جدید نتیجه آن باشد که طی ۷-۵ سال آینده به بازار عرضه خواهند شد. این به معنی حداقل ده فرآورده جدید در سال خواهد بود که جایگاه شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال را به سطح بزرگ‌ترین شرکت‌های فارماسیوتیکال یا Big pharma ارتقا خواهد داد.

نقطه مثبت و مهم دیگر در مورد صنایع بیوفارماسیوتیکال رشد روزافزونی است که از طرف رقبای ژنریک ساز نیز تهدید نمی‌شود. زیرا بسیاری از این داروها بسیار جدید بوده و تا سال‌ها از مزیت patent برخوردارند و از طرف دیگر تکنولوژی پیچیده مورد نیاز برای تولید این فرآورده‌ها برخلاف داروهای شیمیایی و یا گیاهی چندان در دسترس همگان نبوده و امکان ورود به این وادی همه فراهم نیست.

صنعت بیوفارماسیوتیکال طی چند سال گذشته طی سه مرحله مهم و متمایز راه پیشرفت را طی کرده است

■ موج اول طی سال‌های اولیه دهه هشتاد تا اواسط دهه نود قرن بیستم اتفاق افتاد که طی آن پژوهشگران موفق شدند آن دسته از پروتئین‌هایی را که به‌طور مرسوم از طریق استخراج از منابع انسانی یا حیوانی به دست می‌آوردند، به شکل ژنتیکی و از طریق مهندسی ژنتیک تهیه کنند. اریتروپوئیتین، انسولین، هورمون رشد، اینترفرون‌ها و TPA بهترین مثال‌ها در این زمینه هستند.

■ موج دوم در اواسط دهه نود به وقوع پیوست که محققین موفق شدند پروتئین‌هایی را تولید کنند که در سطح دستگاه ایمنی بدن عمل می‌کردند. Rituximab تهیه شده توسط شرکت Genentech و Palivizumab تولیدی شرکت MedImmune مهم‌ترین این داروها هستند. مهم‌ترین اهداف نسل دوم فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال سرطان و امراض مرتبط با دستگاه ایمنی هستند. مشکل عمده نسل دوم عدم شناخت کافی نحوه اثربخشی این داروها بود که به تدریج از اهمیت آن‌ها کاست. علت دیگر آن نیز

عدم کارایی بالینی بسیاری از ترکیبات تهیه شده بود که در مرحله مطالعات بالینی شکست می‌خوردند.

■ موج سوم فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال که در حال حاضر در جریان است بر مبنای تولید پروتئین‌های طراحی شده یا مهندسی ساز دقیقاً برای ایجاد یک عملکرد خاص یا اثر درمانی مشخص و از طریق یک مکانیسم عمل دقیقاً مشخص تولید می‌شوند. Etanercept که نوعی آنالوگ انسولین است از جمله این گونه پروتئین‌های طراحی شده است. آنتی بادی‌های مونوکلونال یا MAbs (Monoclonal Antibodies) مهم‌ترین گروه از موج سوم داروهای بیوفارماسیوتیکال هستند. همانطور که در شکل ۲ مشاهده می‌فرمایید سهم آن‌ها از بازار مصرف داروهای بیوفارماسیوتیکال از یک درصد در سال ۱۹۹۵ به ۱۴ درصد در پایان سال ۲۰۰۱ افزایش یافته است.

نکته مهم دیگر در زمینه داروهای بیوفارماسیوتیکال تقسیم‌بندی آن‌ها به دو گروه میکروبی و یاخته‌ای بر اساس نحوه تولید آن‌هاست که موجب می‌شود دو گروه کاملاً متفاوت از ترکیبات بیوفارماسیوتیکال تولید شود:

۱- روش میکروبی شیوه‌ای نسبتاً آسان‌تر و کم هزینه‌تر است ولی خالص سازی آن پیچیده و مهم است. از طرفی با این روش تنها می‌توان ترکیبات ساده بیوفارماسیوتیکال که حاوی یک زنجیره پپتیدی هستند را تولید کرد.

۲- روش یاخته‌ای که با استفاده از کشت در محیط کشت یاخته‌های پستانداران انجام

می‌شود بسیار هزینه‌بر است و مکانیسم تولید در آن نیز پیچیده‌تر می‌باشد ولی در این روش می‌توان زنجیره‌های پپتیدی چندگانه و پیچیده‌تری را تولید کرد و پس از تولید نیازمند دستگاه‌های عمده از جمله خالص سازی به مفهوم روش میکروبی نیز نیستند.

در حال حاضر سهم دو گروه فرآورده‌های یاخته‌ای و میکروبی از بازار داروهای بیوفارماسیوتیکال ۶۰ به ۴۰ است که نشان‌دهنده گسترش روزافزون فرآورده‌های گروه یاخته‌ای است.

نکته قابل توجه این که درصد بالایی از فرآورده‌های بیولوژیکی جدید یا NBA حاصل تحقیقات شرکت‌های متعدد کوچکی هستند که طی چند سال گذشته فعال شده‌اند. همان طور که در شکل شماره ۴ نشان داده شده است طی ۶ سال گذشته بیش از ۴۰ درصد و در حال حاضر بیش از ۸۰ درصد این فرآورده‌ها حاصل تحقیقات شرکت‌های کوچک بیوفارماسیوتیکال و یا مطالعات مشترک آن‌ها با سایر شرکت‌های داروسازی است.

از شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال تنها دو شرکت Biogen و Amgen دارای شخصیت مستقل بازرگانی بوده و رأساً محصولات خود را به بازار عرضه کرده‌اند. بقیه شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال کوچک بوده و مجبورند بازاریابی و فروش محصولات خود را به دیگران سپرده و یا حقوق کلی آن‌ها را واگذار کنند.

موفقیت فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال آنچنان هم که به نظر می‌رسد برای این گروه از شرکت‌ها صد در صد مثبت نبوده است زیرا تولید این اقلام در شرایط خاصی امکان‌پذیر

است که بسیار محدود و پتانسیل آن بسیار کم است. از طرف دیگر تقاضای بازار روزافزون بوده و همیشه از میزان تولید و عرضه جلوتر است. این موضوع در حال حاضر به صورت کابوسی برای شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال درآمده است.

از نقطه نظر تئوری روند تولید فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال با داروهای مرسوم موجود در بازار دارای شباهت‌ها و تفاوت‌هایی است که در شکل شماره ۵ آورده شده‌اند.

در واقع مرحله تولید بانک یاخته‌ای و cell factory در روند تولید داروهای بیوفارماسیوتیکال با توجه به اختصاصات خاص یاخته‌های مورد نیاز جهت تولید هر فرآورده همانند مرحله‌ای است که در تولید فرآورده‌های دارویی شیمیایی به کار می‌رود و طی آن تعداد بیشماری ترکیب مورد بررسی قرار گرفته تا ترکیب مورد نظر به دست آید.

تفاوت‌های این دو روند عبارتند از:

- مهارت و دانش لازم برای فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال بسیار متفاوت و پیچیده‌تر از داروهای شیمیایی مرسوم است.
- روش‌های آزمایشات مربوط به فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال با در نظر گرفتن وزن مولکولی بالای این ترکیبات و این که فعالیت بیولوژیکی آن‌ها که به هر دو عامل ترتیب اسیدهای آمینه و نیز ساختمان سه بعدی آن‌ها بستگی دارد، بسیار پیچیده‌تر از فرآورده‌های فارماسیوتیکال است.
- میزان دانش و تجربه موجود در تولید فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال به علت جوان بودن این صنعت در مقایسه با صنعت

فرآورده‌های فارماسیوتیکال اندک بوده و مراحل اولیه بلوغ خود را می‌گذرانند.

■ در تولید فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال بر خلاف داروهای شیمیایی مراحل واسطه و یا تولید مواد واسطه (Intermediate) وجود نداشته و محصول کارخانه یاخته‌ای مستقیماً به محصول نهایی و آماده جهت تولید شکل دارویی خاص تبدیل می‌شود.

از طرف دیگر محدودیت دانش و آگاهی در زمینه تولید فرآورده‌های بیوفارماسیوتیکال و نیز محدودیت‌های علمی فعلی در مورد روش‌های تجزیه و آزمایش این گونه ترکیبات موجب شده است که فرآیند تولید و عرضه داروهای بیوفارماسیوتیکال به صورت جعبه‌های سیاهی «black boxes» درآید که در آن ارتباط نحوه و روش تولید با کیفیت محصول نهایی به روشنی مشخص نبوده و از طرف دیگر این اطلاعات نیز در دسترس همگان نباشد. امروزه شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال بیش از آن که علاقه‌مند باشند در مورد نحوه تولید این اقلام صحبت کنند، تمایل دارند به کیفیت و کارایی محصول نهایی عرضه شده بپردازند. همانند داروهای شیمیایی تأثیر ماده اصلی دارویی در قیمت فرآورده فرموله شده نهایی حدود ده درصد است با این تفاوت که تقاضا و نیاز برای ماده بیوفارماسیوتیکال به مراتب کمتر بوده و به ندرت به حدود ۱۰۰ کیلوگرم در سال می‌رسد. در حال حاضر تنها مورد استثنا داروی Etanercept با نام تجاری Enbrel است که به علت شیوع بالای بیماری مورد استفاده و نیز دوره درمان طولانی مدت با آن به صورت روزانه در مقادیر بالا تولید و مورد نیاز بازار مصرف است.

موضوع فوق موجب می‌شود که هزینه تولید هر واحد نهایی داروهای بیوفارماسیوتیکال بسیار بالا باشد که این مسأله به نوبه خود باعث می‌شود:

■ فرآیند و روش تولید این گونه داروها به صورت محدود و تنها در دست در چند کشور خاص باشد.

■ میزان تولید یک فرآورده بیولوژیک در حد چند گرم در هفته باشد در حالی که در روش‌های صنعتی می‌توان روزانه ده‌ها کیلو از یک ماده دارویی را تولید کرد.

پیچیدگی تولید داروهای بیوفارماسیوتیکال هم چنین باعث می‌شود که میزان سرمایه گذاری مورد نیاز برای تولید این داروها نیز بسیار بالاتر از داروهای شیمیایی باشد. در حال حاضر برای هر مترمربع از ظرفیت تخمیرکننده (fermentor) حدود ۱۰-۵ میلیون دلار سرمایه گذاری لازم است در حالی که برای ظرفیت مشابه در تولید داروهای غیربیوفارماسیوتیکال حداکثر یک میلیون دلار سرمایه‌گذاری لازم است. همان طور که گفته شد دانش بیوفارماسیوتیکال علمی نوین و در مراحل کودکی و یا به گفته بعضی از متخصصین در مراحل جنینی زندگی خود قرار دارد. به‌طور طبیعی صنعت بیوفارماسیوتیکال و یا مجموعه دانش و اطلاعات در مورد ساختار، امکانات و نحوه فعالیت یک شرکت بیوفارماسیوتیکال نیز بسیار محدود بوده و این صنعت نیز بسیار جوان محسوب می‌شود. این موضوع زمانی بارزتر می‌شود که بدانیم در دنیای بیوفارماسیوتیکال شرکت‌های کناری سرویس دهنده‌ای وجود ندارد و این صنعت مجبور است کلیه خدمات، امکانات و تجهیزات

مورد نیاز خود را رأساً و برای اولین بار تهیه و تأمین کند در حالی که در صنایع فارماسیوتیکال حدود ۳۰ درصد خدمات و امکانات مورد نیاز توسط شرکت‌های جانبی و خدماتی کناری انجام می‌شود و شرکت اصلی به راحتی از نتایج این خدمات بهره‌مند می‌شود.

■ واگذاری کشف، انجام مراحل متعدد مطالعات پیش بالینی و حتی تولید اولیه داروهای جدید به شرکت‌های متعدد متخصص در این امر امروزه امری شایع در دنیای داروسازی است. شرکت‌های بزرگ داروسازی به‌طور متوسط ۶۰ درصد مطالعات پیش بالینی و مرحله یک داروهای جدید خود، ۳۰ درصد مطالعات مربوط به مرحله II و III این محصولات و حدود ۲۰ درصد تولید انبوه فرآورده‌های جدید را به سایر شرکت‌های تحقیقاتی و یا تولیدی واگذار می‌کنند. در زمینه داروهای بیوفارماسیوتیکال وضعیت به گونه‌ای دیگر است. تقریباً تمامی داروهای بیوفارماسیوتیکال برجسته موجود در بازار محصول مشارکت چند شرکت بیوفارماسیوتیکال در انجام تحقیقات اولیه و نیز تولید و عرضه آن‌ها به بازار است. به‌طور مثال داروی Enbrel که در حال حاضر توسط دو شرکت Boehringer Ingelheim و Genetech تولید می‌شود محصول مطالعات انجام شده توسط شرکت بیوفارماسیوتیکال Immunex است که شرکت اخیر در حال حاضر بخشی از شرکت بیوفارماسیوتیکال بزرگ‌تری به نام Amgen می‌باشد.

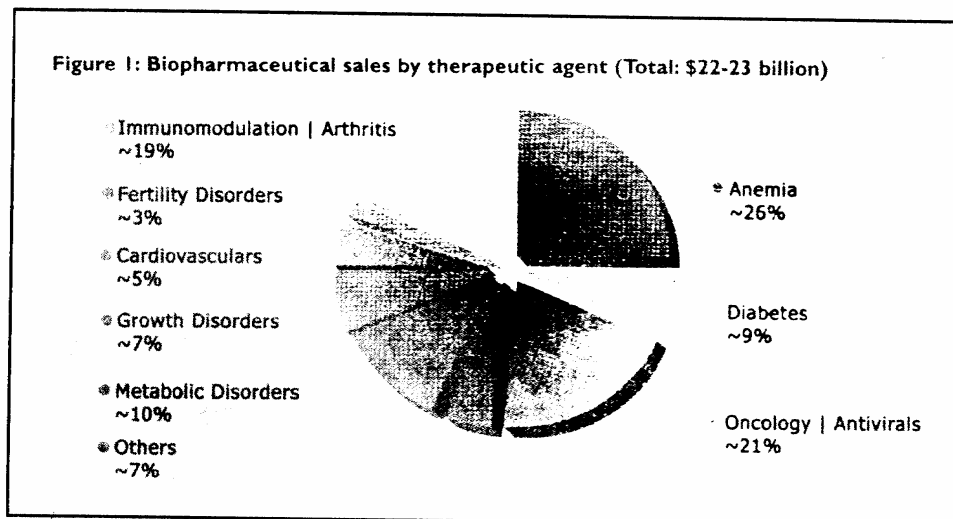
روند کنونی رشد و مطالعات در صنایع بیوفارماسیوتیکال به شکلی است که در آینده نیز هر محصول بیوفارماسیوتیکال حاصل

مطالعات و نیز دانش فنی تولید چند شرکت مختلف خواهد بود. ساختار فعلی شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال عمدتاً بر اساس انجام مطالعات پایه و زمینه‌ای شکل گرفته و به محض اخذ نتایج مثبت، برای عرضه دارو و یا در واقع تولید انبوه و بازاریابی حضور و همکاری سایر شرکت‌ها حتمی است. از جمله علل عمده چنین روندی هزینه ۶ میلیون دلاری تولید و عرضه انبوه یک داروی بیوفارماسیوتیکال است که شرکت‌ها بیوفارماسیوتیکال توان تأمین این هزینه را به تنهایی ندارند. شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال اغلب تمایل دارند که پس از اتمام مطالعات و ثبت هر فرآورده، داروی جدید را کاملاً به یک شرکت فارماسیوتیکال واگذار کنند. تمایل شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال برای فروش کامل امتیاز محصولات خود پس از مسأله «Enbrel Syndrome» بیشتر شده است.

مسأله فوق زمانی اتفاق افتاد که نیاز بازار به داروی Enbrel به‌طور دائم بیشتر از میزان تولید و عرضه این دارو بود. مشکلی که هم اکنون نیز وجود دارد.

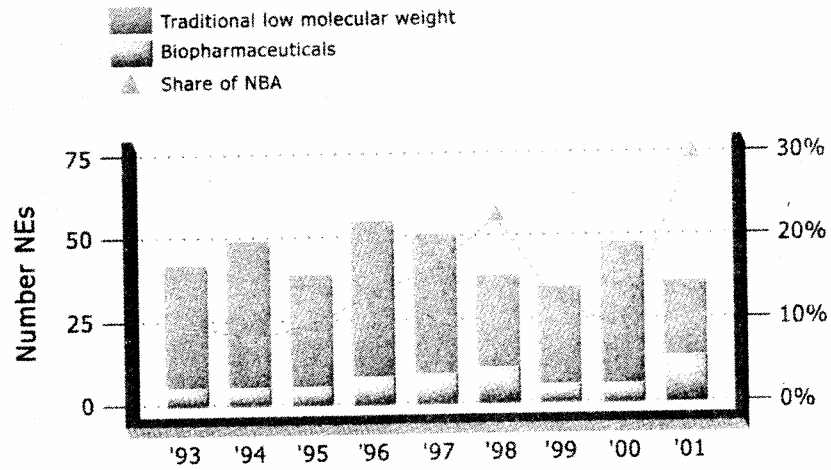
تعداد شرکت‌هایی که از ظرفیت مناسبی جهت تولید شکل نهایی داروهای بیولوژیک بهره‌مند هستند نیز اندک است. شرکت‌های DSM-Biologics ، Boehringer Ingelheim ، Lonza ، Cambrex و Avecia تنها شرکت‌هایی هستند که از ظرفیت مناسبی برای تولید این اقلام برخوردارند.

نکته برجسته دیگر در مورد شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال و فرآورده‌های بیولوژیکی رقابت نسبتاً کم در این زمینه است که موجب می‌شود شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال راحت‌تر برنامه ریزی کرده و مطالعات خود را به سرانجام برسانند.



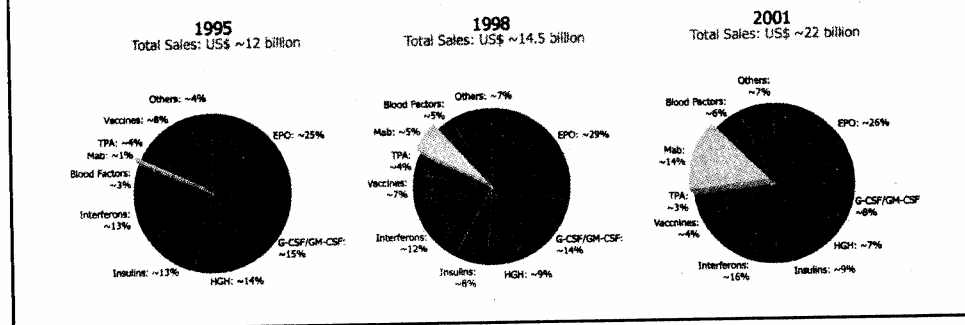
شکل ۱

Figure 2: New Biological Actives (NBAs) account for an increasing share of New Entities (NEs) launched each year



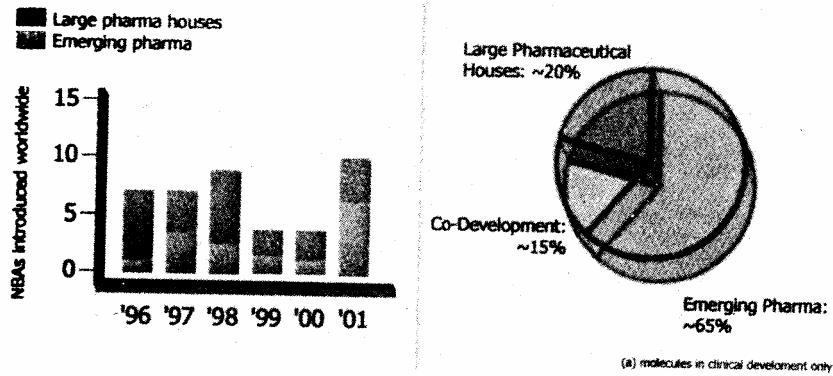
شکل ۲

Figure 3: The biopharmaceutical product mix has evolved over time



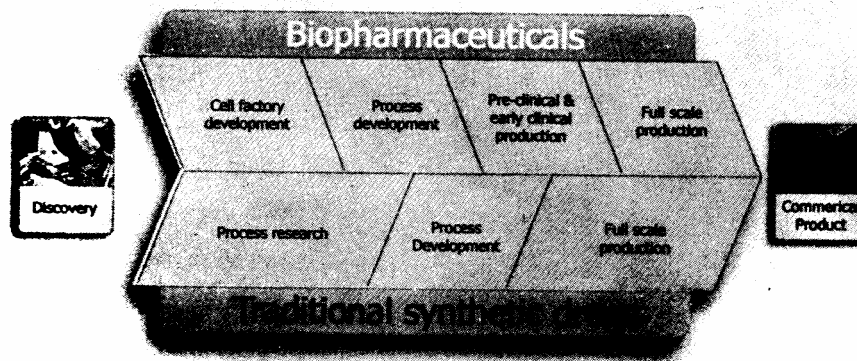
شکل ۳

**Figure 4: More than 45% of NBAs introduced during the past six years originate from emerging pharma companies, while 80% of NBAs currently in development come from emerging pharma<sup>(a)</sup>**



شکل ۴

**Figure 5: Similarities and differences between small molecule drugs and biopharmaceuticals development**



**Key Differences Including:**

- Totally different set of skills
- Body of knowledge and experience in biopharmaceutical process development still embryonic compared to synthetic processes
- Complexity inherent to biopharmaceuticals making their full characterization difficult given limitations of current analytical methodologies

شکل ۵