



R&D اضافه شد که اساس آن تهیه دارو با روش های بیوتکنولوژی و نیز بر پایه شناخت مبانی ژنتیکی بسیاری از بیماری ها بود. به همین دلیل طی دو دهه هشتاد و نود قرن بیستم تعداد بسیاری شرکت های کوچک ایجاد شدند که در زمینه بیوتکنولوژی فعالیت می کنند.

گرچه این شرکت ها عمدتاً و در نهایت نتایج مطالعات خود را با کمک شرکت های داروسازی به بازار عرضه می کنند ولی امروزه هویت واحد و مستقل از صنایع داروسازی یا

طی چهار شماره گذشته این سلسله مطالب با بیست شرکت اول داروسازی جهان (براساس فروش سال ۲۰۰۰) و تغییرات عمده صورت گرفته در ساختار این شرکت ها و نیز اهداف اصلی مطالعات R&D آن ها آشنا شدید. طی دو دهه پایانی قرن بیستم و با پیشرفت دانش بشری در زمینه شناخت مبانی ژنتیکی انسان و تعیین عملکرد ژن های مختلف و نیز کشف ارتباط بسیاری از امراض با اختلالات ژنتیکی بخش جدیدی به صنایع داروسازی جهان و مطالعات

داروهای در حال ثبت: Plenaxis (سرطان پروستات)، Anakinra (آرتریت روماتوئید)، Aranesp (کم خونی) و SD/01 (شیمی درمانی). داروهای در دست مطالعه تا مرحله IIB: Epratuzumab (لنفوم غیرهوچکینی) و Keratinocyte growth factor طرح‌های مطالعاتی اولیه: Stemgen (کم خونی)، Osteoprotegerin (مستازهای استخوان)، sTNF-RI (آرتریت روماتوئید)، Leptin (چاقی) و Abareliz-depot (اندومتروزیس)

داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش آنها: Epogen (anemia)

\$ 1.9 billion (+12%)

Neupogen (chemotherapy)

\$ 1.2 billion (-3%)

طی دو سال ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ به ترتیب ۹۹ و ۱۰۰ درصد درآمد شرکت Amgen از محل فروش این دو دارو بوده است. شرکت Amgen در اکتبر سال ۲۰۰۰ شرکت Kinetrix را خریداری کرد که با حدود ۴۰ متخصص به‌طور اختصاصی در زمینه کشف مولکول‌های کوچک دارویی مهارکننده پروتئین کیناز فعالیت می‌کند. خرید Kinetrix به Amgen کمک می‌کند تا سریعتر ترکیبات جدید مورد نظر را تهیه و روانه بازار کند و نیز توانایی کلی Amgen در زمینه مطالعات پیش بالینی، بالینی به خصوص در زمینه‌های سرطان و التهاب تا حد قابل توجهی افزایش یابد. برای خرید Kinetrix یکصد و هفتاد میلیون دلار هزینه شده است.

هدف اصلی Amgen عرضه هرچه سریعتر Aransep است که در درمان کم خونی در

Pharmaceutical یافته‌اند و به همین دلیل به آن‌ها شرکت‌های Biopharmaceutical گفته می‌شود. ده شرکت عمده بیوفارماسیوتیکال دنیا را در قسمت اول این مقالات معرفی کرده‌ایم. بررسی و مقایسه میزان درآمد این شرکت‌ها با شرکت‌های داروسازی نشانگر نو بودن این علم یا صنعت است. اختلاف فعلی این شرکت‌ها نیز از نظر سطح درآمد قابل توجه است به طوری که فروش ۲/۲ میلیاردی شرکت اول بیوفارماسیوتیکال جهان یعنی Amgen در مقایسه با درآمد ۱/۵ میلیون دلاری شرکت دهم یعنی Gilead science نشان دهنده آن است.

ده شرکت اول بیوفارماسیوتیکال دنیا عبارت‌اند از:

Amgen, Genentech, Serono, Immunex, Biogen, Genzyme General, MedImmune, Chiron, Millennium pharmaceuticals and Gilead sciences

### Amgen Inc.

تعداد شاغلین: ۷۳۲۹ نفر

سال تأسیس: ۱۹۸۰

درآمد فرآورده‌های دارویی: ۲/۲ میلیارد دلار با ۵ درصد افزایش

درآمد کل: ۳/۶ میلیارد دلار با ۹ درصد افزایش

درآمد از طریق Royalty: ۱۸۱ میلیون دلار که در رتبه دوم دنیا قرار داشته است با ۳۳ درصد افزایش

درآمد خالص: ۱/۱ میلیارد دلار با ۴ درصد افزایش

بودجه R&D: ۸۴۵ میلیون دلار با ۳ درصد افزایش



جهت ثبت این دارو بوده است که برای درمان سرطان پروستات توصیه شده بود.

### Genentech Inc.

تعداد شاغلین: ۴۵۰۰ نفر

سال تأسیس: ۱۹۷۶

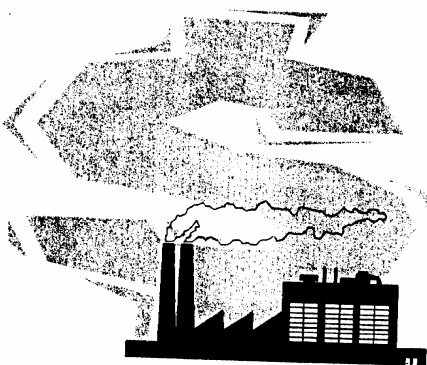
درآمد فرآورده‌های دارویی: ۱/۳ میلیارد دلار با ۲۳ درصد افزایش

درآمد کل: ۱/۷ میلیارد دلار با ۲۳ درصد افزایش  
درآمد از طریق Royalty: ۲۰۷ میلیون دلار با ۹ درصد افزایش که در رده اول دنیا قرار داشته است.

کاهش درآمد خالص: ۷۴ میلیون دلار. این رقم در سال قبل ۱/۲ میلیارد دلار بوده است.

بودجه R&D: ۴۹۰ میلیون دلار با ۳۳ درصد افزایش

داروهای در حال ثبت: Xolair (رینیت آلرژیک، آسم آلرژیک) و Activase (انفارکتوس قلبی حاد) داروهای در دست مطالعه تا مرحله II: Xanelim (پسوریازیس)، Rituxan (لنفوم غیرهوچکینی)، Thrombopoietin (ترومبوسیتوپنی)، Velettri (نارسایی حاد قلبی)، Herceptin (سرطان



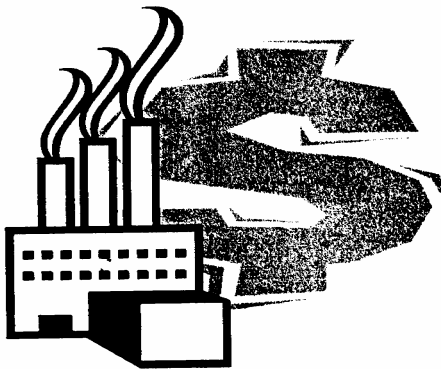
نارسایی مزمن کلیه تجویز خواهد شد. طبق مطالعات انجام شده بازار جهانی داروهای ضد کم خونی تا ۲۰۰۵ تا حدود ۱۰ میلیارد دلار افزایش خواهد یافت و Amgen انتظار دارد فروش Aranesep حتی از داروی پرفروش فعلی آن‌ها یعنی Epogen نیز پیشی گیرد. با توجه به این که صددرصد درآمد فعلی Amgen از فروش دو داروی Epogen و Neupogen تامین می‌شود بدیهی است هدف اصلی شرکت عرضه داروهای جدید و افزایش سبد دارویی خود باشد. علی‌رغم ثبت Aranesep در ماه جولای ۲۰۰۱ در اروپا تاکنون FDA این دارو را تایید نکرده است. FDA زمان بیشتری برای بررسی دارو درخواست کرده در ضمن آن که در مورد لیبل دارو و اطلاعات ارایه شده در بروشور دارو با Amgen اختلاف نظر دارد. هدف آتی Amgen عرضه Anakinra است که یک آنتاگونیست گیرنده‌های اینترلوکین-۱ بوده و در درمان آرتریت روماتوئید به کار گرفته خواهد شد. به ادعای Amgen داروی Anakinra از این نظر منحصر به فرد است که ضمن تخفیف التهاب از طریق انسداد انتخابی یک نوع سیتوکین خاص موجب کاهش و برگشت تخریب مفاصل نیز می‌شود.

شرکت Amgen در سال ۲۰۰۱ علیه دو شرکت آدنیتیس سوئیس و تاکدا ژاپن که ترکیباتی مشابه Epogen را تولید کرده‌اند اقامه دعوی نموده و در هر دو مورد نیز در دادگاه برنده شد.

هم چنین طی سال ۲۰۰۱، FDA از تایید و ثبت داروی Plenaxis که محصول Amgen و شرکت داروسازی Praceis است خودداری ورزید. علت این امر ناکافی بودن مدارک و اطلاعات ارایه شده

فرآورده‌های بیوتکنولوژیکی دنیا در کالیفرنیاست که تولید پروتئین‌های دارویی در آن صورت می‌گیرد. این امکانات در سال ۲۰۰۰ توسط بازرسان FDA برای تولید داروی ضدسرطان پستان Herceptin مورد بازرسی قرار گرفته و به تایید رسید.

دو شرکت Genentech و ImmunoGen از سال ۲۰۰۰ همکاری مشترک برای تولید آنتی‌بادی‌های مناسب برای درمان امراض مختلف را شروع کرده‌اند. قرارداد مشابهی در سال ۲۰۰۱ بین Genentech و دو شرکت OSI pharmaceuticals و Roche منعقد شده است که هدف از آن همکاری در تحقیق و توسعه و سپس بازاریابی و فروش یک داروی ضدسرطان OSI به نام OSI-774 است. OSI-774 مهارکننده EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) است و برای درمان سرطان ریه، سر و گردن و تخمدان در مرحله دوم مطالعات بالینی قرار دارد. Roche و Genentech برابر قرارداد هر کدام ۳۵ درصد از سهام OSI را خواهند خرید ضمن آن که بازاریابی داخل آمریکا با Genentech و خارج از آمریکا با Roche خواهد بود.



پستان)، Anti-VEGF Antibody (تومورهای سفت)، Tracleer (نارسایی مزمن و احتقانی قلب و Nutropin Depot (نارسایی هورمون رشد در بالغین)

طرح‌های مطالعاتی اولیه: Genentech بیش از ۹ داروی جدید در زمینه‌های مختلف درمانی را در مراحل اولیه مطالعات دارد.

داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش آنها: Rituxan (non-Hodgkin's Lymphoma)

\$ 444 million (+59%)

Herceptin (breast cancer)

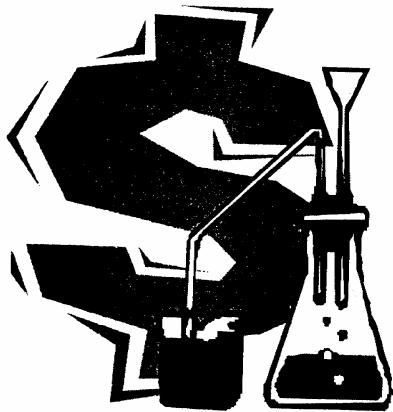
\$ 279 million (+46%)

Activase / TNKase (acute myocardial infarction)

\$ 227 million (+2%)

شرکت Genentech طی دو سال ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ به ترتیب ۸۹ و ۹۰ درصد درآمدش از محل فروش اقلام فوق بوده است. شرکت روش سهام‌دار عمده این شرکت در سال ۲۰۰۰ حدود ۱۷/۳ میلیون سهم از سهام خود را به فروش رساند و بدین ترتیب سهام شرکت روش به ۵۸ درصد تقلیل یافت. در همان زمان شرکت Genentech شرکت Porrino اسپانیا را از گروه Glaxo wellcome Biofarma اسپانیا خریداری کرد که به‌طور تخصصی در زمینه کشت سلولی فعالیت می‌کند. بدین ترتیب ظرفیت کشت سلولی Genentech به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. شرکت Porrino با مساحتی بالغ بر ۴۰ هزار متر مربع و تجهیزات بسیار پیشرفته تا سال ۱۹۹۹ برای گلاکسو ولکام داروی اینترفرون را تولید می‌کرده است.

Genentech صاحب بزرگترین امکانات تولید



Synthetic peptide (بیماری Crentzfeld - Jacob)  
 r-IL-18bp (ضد التهاب) و r-IL-18bp (MS).  
 داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش آنها:  
 Gonal - F (infertility)  
 \$ 366 million (+5%)  
 Rebif (MS)  
 \$ 254 million (+78%)  
 Serostim (HIV/AIDS wasting)  
 \$ 137 million (-1%)

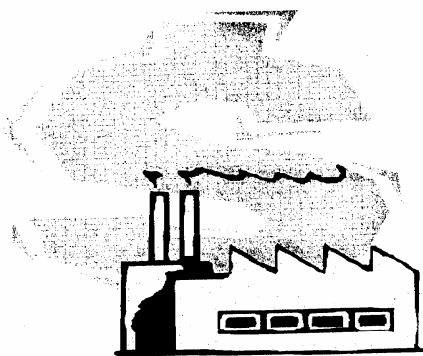
این سه دارو به ترتیب ۸۷ و ۸۹ درصد کل فروش دارویی سرونو را طی دو سال ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ به خود اختصاص داده‌اند. سرونو در ژانویه سال ۲۰۰۱ شرکت وابسته Gen InEX را تاسیس کرد که به طور اختصاصی در زمینه DNA مطالعه و تحقیق می‌کند. Gonal-F نوع نو ترکیب FSH است که در درمان نازایی (محرک تخمک‌گذاری) استفاده می‌شود و در ژوئن سال ۲۰۰۰ توسط FDA به تایید رسیده است. سرونو این دارو را در تابستان سال ۲۰۰۱ به بازار عرضه کرد. سپس FDA این دارو را برای

Genentech طی سال ۲۰۰۱ در مورد دو داروی پرفروش Rituxan و Herceptin با شرکت Glaxosmith kline درگیر دعوی حقوقی شد. GSK ادعا کرده بود که Genentech بایستی برای این دو دارو به آن‌ها حق Royalty پرداخت کند. رای دادگاه در نهایت به نفع Genentech صادر شد.

## Sereno International

تعداد شاغلین: ۴۲۶۸ نفر  
 سال تأسیس: ۱۹۸۷  
 درآمد فرآورده‌های دارویی: ۸۴۹ میلیون دلار با ۱۷ درصد افزایش  
 درآمد کل: ۱/۲ میلیارد دلار با ۹ درصد افزایش  
 درآمد از طریق Royalty: ۹۲ میلیون دلار با ۱۸ درصد افزایش، رده پنجم دنیا  
 درآمد خالص: ۳۰۱ میلیون دلار با ۶۴ درصد افزایش  
 بودجه R&D: ۲۶۳ میلیون دلار با ۱۹ درصد افزایش  
 داروهای ثبت شده جدید: Gonal-F Multi-Dose (باروری)، Cetrotide (باروری) و Ovidrel (باروری) دو داروی اخیر در فوریه ۲۰۰۱ ثبت شده‌اند.  
 داروهای در حال ثبت: Luveris (ناباروری) و Serostim (کمبود هورمون رشد بالغین)  
 داروهای در دست مطالعه تا مرحله IIb: TBP-1 (مهارکننده فاکتور نکروز تومور)، Ovidrel (سرطان پستان) و Serostim (سندروم روده کوتاه Short bowel syndrome).  
 طرح‌های مطالعاتی اولیه: Antide (اندومتريوزیس) Breaker peptide (آلزایمر)،

هدف آن مطالعات بر روی ترکیبات ضدالتهاب به ویژه مهارکننده‌های Caspase می‌باشد. شرکت Vertex برای این همکاری ۹۵ میلیون دلار دریافت کرده و در صورت ورود هر کدام از مواد تحت مطالعه به بازار درصدی از فروش را نیز دریافت خواهد کرد. انتظار می‌رود تا پایان سال ۲۰۰۱ اولین فرآورده تحت مطالعات بالینی قرار گیرد.



### Immunex

تعداد شاغلین: ۱۴۲۵ نفر  
 سال تأسیس: ۱۹۸۱  
 درآمد فرآورده‌های دارویی: ۸۲۹ میلیون دلار با ۶۰ درصد افزایش.  
 درآمد کل: ۸۶۲ میلیون دلار با ۵۹ درصد افزایش.  
 درآمد خالص: ۱۵۴ میلیون دلار با ۲۴۹ درصد افزایش.  
 بودجه R&D: ۱۶۹ میلیون دلار با ۳۲ درصد افزایش  
 داروهای ثبت شده جدید: Novantrone (مالتیپل اسکروزیس)  
 داروهای در دست مطالعه تا مرحله IIB: Enbrel

درمان ناباروری مردان ناشی از کمبود هورمون تایید کرد که در واقع اولین گنادوتروپین نو ترکیب تایید شده در آمریکا برای این بیماری محسوب می‌شود.

سرونو هم‌چنین در سال ۲۰۰۰ کلیه حقوق بازاریابی، توزیع و فروش داروی Cetrotide را از شرکت آستامدی‌کای آلمان خریداری کرد که این امتیاز شامل کل بازارهای جهانی از جمله ژاپن می‌شود.

Cetrotide که در آگوست همان سال توسط FDA ثبت شده بود برای تحریک کنترل شده تخمدان‌ها قبل از انجام سایر روش‌های باروری مصرف می‌شود. سرونو این دارو را به همراه داروی Ovidrel در فوریه سال ۲۰۰۱ به بازار آمریکا عرضه کرد.

سرونو در اکتبر سال ۲۰۰۰ قراردادی با شرکت Biotech انگلستان منعقد کرد که هدف از آن انجام تحقیق، توسعه و عرضه MEI یا Metalloenzyme inhibitors بوده است. MEI برای درمان التهاب حاد تحت مطالعه هستند. براساس توافق انجام شده حقوق انحصاری تولید و فروش BB-2827 نیز به سرونو واگذار شده است. این فرآورده یک مهارکننده کلاژناز است که در درمان آرتريت روماتوئید موثر واقع می‌شود. فرآورده دیگری که شامل قرارداد فوق شده است BB76163 نام دارد که یک مهارکننده آمینوپپتیداز بوده و برای درمان مالتیپل اسکروزیس توصیه شده و در مرحله مطالعات بالینی قرار دارد.

متعاقب قرارداد مورد بحث شرکت سرونو در دسامبر سال ۲۰۰۰ قرارداد مشابهی با شرکت Vertex pharmaceuticals منعقد کرد که

(پسوریازیس)، Leucovorin Calcium (سرطان رکستال)، Methotrexate sodium (لنفوم غیرهوچکینی).

طرح‌های مطالعاتی اولیه: Immunex چندین فرآورده ضدسرطان، قلبی - عروقی و ... را در دست مطالعه دارد.

داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش آن‌ها: Enbrel (rheumatoid arthritis)

\$ 652 million (+78%)

طی دو سال ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ به ترتیب ۷۱ و ۷۹ درصد درآمد دارویی Immunex از محل فروش این دارو بوده است. مشکل اصلی Immunex در سال ۲۰۰۰ فزونی تقاضا برای Enbrel در مقایسه با تولید این شرکت بوده است به طوری که در ماه‌های پایانی سال مذکور Immunex مجبور شد از تامین دارو برای بیماران جدید خودداری ورزد تا بیماران قبلی بتوانند داروی مورد نیاز خود را تهیه کنند. در ابتدای عرضه این دارو برآورد می‌شد که تا پایان سال سوم به فروش ۵۰۰ میلیون دلار برسد در حالی که در سال دوم به رقم ۶۵۰ میلیون دلار دست یافت. به نظر می‌رسد اگر Immunex نتواند بر مشکل فوق فایق آید به سرعت شانس داشتن پرفروش‌ترین داروی ضدآرتريت بازار را از دست داده و به تدریج داروهای دیگر از جمله Remicade پتانسیل خالی بازار را پرخواهد کرد. علی‌رغم وضعیت فوق شاید تعجب برانگیز باشد که Immunex در پی آن است که کاربردهای جدیدی برای داروی Enbrel ثبت کند که احتمالاً وضعیت آن را در بازار بغرنج‌تر خواهد کرد. مهار پیشرفت آسیب‌های اندامی در بیماران مبتلا به آرتريت کاربرد دیگر Enbrel است.

هدف بعدی تایید آن در درمان آرتريت پسوریاتیک است.

Immunex داروی جدید به نام Nuvance را برای درمان آسم در دست مطالعه داشته است که نتایج آن رضایت بخش نبوده و ادامه آن را احتمالاً متوقف نموده است.

سهام‌دار عمده Immunex شرکت AHP (American Home product) است که در آگوست سال ۲۰۰۰ به منظور کمک به قدرت مالی و طرح توسعه این شرکت مقدار بهره سهام خود را از ۵۵ درصد به ۴۳ درصد کاهش داد.

دو شرکت Immunex و Abgenix از سال ۲۰۰۰ مطالعه مشترکی را بر روی آنتی‌بادی انسانی به نام ABX-EGF شروع کردند. این فرآورده بر روی گیرنده‌های EGF یا Human Epidermal Growth Factor اثر گذاشته و ممکن است در درمان انواعی از تومورها از جمله ریه، پروستات، پانکراس و ... موثر واقع شود. این دارو از آوریل سال ۲۰۰۱ به مرحله II مطالعات وارد شده است. تولید و عرضه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی برای درمان انواع سرطان از جمله طرح‌های مشترک تحقیقاتی این دو شرکت است. طی ۵ سال اول این طرح هر کدام از این شرکت‌ها با استفاده از امکانات و دانش یکدیگر بر روی پنج آنتی‌ژن خاص سرطان مطالعه خواهند کرد.

Immunex قرارداد مشابهی با شرکت Cambridge Antibody Technology دارد که هدف آن مطالعه بر روی آنتی‌بادی‌های انسانی موثر بر بیماری‌های اتوایمون و التهابی است.



## Biogen

تعداد شاغلین: ۱۵۰۰ نفر

سال تأسیس: ۱۹۷۸

درآمد فرآورده‌های دارویی: ۷۶۱ میلیارد دلار با ۲۲ درصد افزایش.

درآمد کل: ۹۲۶ میلیون دلار با ۱۷ درصد افزایش.

درآمد از طریق Royalty: ۱۶۵ میلیون دلار با ۵

درصد کاهش، رتبه جهان دنیا در سال ۲۰۰۰

درآمد خالص: ۳۳۴ میلیون دلار با ۵۲ درصد افزایش.

بودجه R&D: ۳۰۲ میلیون دلار با ۳۷ درصد افزایش.

داروهایی که مدت Patent آنها در حال اتمام است: Avonex (در ژاپن و اروپا، ثبت و عرضه شده توسط شرینگ پولاگ)، Hepatitis B Vaccine (در آمریکا سال ۲۰۰۴)

داروهای در حال ثبت: Avonex (مالتیپل اسکلروزیس مونوسمپاتوماتیک)

داروهای در دست مطالعه تا مرحله IB:

Antegren (مالتیپل اسکلروزیس / بیماری کرون)، Amevive (پسوریازیس).

طرح‌های مطالعاتی اولیه: Avonex (فرمولاسیون

استنشاقی)، LT Beta receptor MAB (سرطان)،

LT Beta receptor antagonist (اتوایمون)،

Interferon Beta gene therapy (سرطان) و

Adentri (نارسایی احتقانی قلب).

داروهای پرفروش و درصد افزایش فروش آنها:

Avonex (MS)

\$ 761 million (+23%)

تنها منبع درآمد Biogen طی دو سال ۱۹۹۹ و

۲۰۰۰ از طریق فروش این دارو بوده است.

Biogen برای رهایی از وضعیت تک

محصولی در تلاش است تا فرآورده‌های جدید

خود را هرچه سریعتر به بازار برساند. اولین این

داروها Amevive خواهد بود.

Biogen با عرضه Avonex در سال ۱۹۹۶

حرکت خود برای تبدیل شدن به یک شرکت

بیوفارماسیوتیکال طراز اول جهانی آغاز کرد. به

منظور ارتقاء سطح و توان تولید، مطالعات R&D

و بازاریابی محصولات Biogen از سال ۲۰۰۰

همکاری متقابل با شرکت‌های مختلف از جمله

Targeted Genetics Corporation و Genovo را

شروع کرده است. انجام مطالعات و عرضه

داروی Antegren موضوع همکاری Biogen و

شرکت مطالعات ژنتیکی Elan است. Antegren

اولین دارو از یک گروه از آنتی‌بادی‌های

مونوکلونال انسانی است که ممکن است در

درمان امراض متعددی از جمله مالتیپل

اسکلروزیس موثر واقع شوند.

Biogen هم چنین طرح مطالعاتی مشترکی با

شرکت Eso Biotechnology دارد که هدف از آن

درمان‌های ژنتیکی سرطان پستان است. Eso

اطلاعات ژنتیکی کاملی از تومورهای سرطانی

پستان و یاخته‌های سالم دارد که در این مطالعات

به کار گرفته خواهد شد.

دعوای حقوقی Biogen و شرکت Berlex

Pharmaceuticals در سال ۲۰۰۰ در مورد

Avonex و اینترفرون به نفع Biogen به اتمام

رسید. Biogen در سال ۲۰۰۱ طرح تأسیس اولین

کارخانه اروپایی خود را در دانمارک شروع

کرده و در نظر دارد ۳۵۰ میلیون دلار در آن

سرمایه‌گذاری کند. Avonex از سال ۲۰۰۲ در این

کارخانه تولید خواهد شد.