

تاریخچه صنایع داروسازی جهان



دکتر بهنام اسماعیلی

بازرگان ابریشم به نام Friedrich Bayer و یک تولیدکننده منسوجات به نام Friedrich Weskott هر دو اهل آلمان را به خود جلب کرد و این دو تصمیم به سرمایه گذاری در این زمینه گرفتند که نتیجه آن تأسیس شرکت Bayer & Co در سال ۱۸۶۳ بود. شرکت جدید به زودی به صورت یکی از عمده‌ترین تولیدکننده‌های رنگ در اروپا درآمد. شهرت شرکت بایر به عنوان یک تولیدکننده مواد دارویی نتیجه توانایی بسیار

Bayer

قطران به عنوان فرآورده جانبی، سیاه رنگ و چسبناک صنایع ذغال سنگ را می‌توان به رنگ‌های روشن و براق تبدیل کرد. کشف این موضوع در قرن نوزدهم در عالم شیمی غوغایی به پا کرد و موجب تحقیقات بسیار گسترده‌ای چهت تهیه رنگ‌های صناعی به جای رنگ‌های طبیعی ولی گرانقیمت گردید. در همین زمان یعنی دقیقاً در سال ۱۸۶۳ این موضوع توجه یک

بالای این شرکت در تولید فرآوردهای شیمیایی بوده است.

شیمی دانهای شاغل در بایر تا سال ۱۹۰۰ کلیه فرآوردهای جدید شیمیایی تولید شده را از نظر کارآیی دارویی آن های نیز مورد آزمایش قرار می دادند. اولین موردی که باعث شد بایر وارد جرگه داروسازان شود در سال ۱۸۸۸ اتفاق افتاد. در این سال یک شیمیدان بر جسته آلمانی به نام Carl Duisberg متوجه شد که بین یک داروی جدید به نام Acetophenetidin و ضایعات حاصله از فرآیند تولید رنگهای آنلین تشابهاتی وجود دارد. چندی بعد بایر ضایعات قبلًا غیر قابل استفاده را در مقادیر زیاد به عنوان دارویی با نام Phenacetin به بازار عرضه کرد که به طور گسترده ای در مقابله با اپیدمی انفلونزا طی سالهای ۱۸۹۲ - ۱۸۸۸ مورد استفاده قرار گرفت. شیمیدان گفته شده به سرعت در بایر ارتقاء مقام یافت و طی پنجاه سال بعد موفقیت های بسیاری را در این شرکت سرپرستی کرد. در آستانه قرن بیستم بایر دو داروی بسیار برجسته را به بازار معرفی کرد. بایر در سال ۱۸۹۸ مسکنی به نام Diacetyl morphine را با نام تجاری Heroin و سال بعد Salicylic acid را تحت نام تجاری معروف Aspirin تولید و به بازار فرستاد. نکته جالب این که هر دوی این داروهای قبلًا توسط شیمی دانهای دیگر و در سایر شرکت های داروسازی تولید شده بودند ولی بایر اولین شرکتی بود که ارزش درمانی و آتبه این دو دارو را درک کرد. در اوایل قرن بیستم آسپرین به عنوان مسکن کاملًا در بازار جاافتاده بود و مطالعات روی سایر موارد به کارگیری آن شروع شده بود.

هروئین در ابتدا به عنوان مهارکننده سرف و در درمان اعتیاد به مرفین و کدشین به کار می رفت ولی به زودی اثرات اعتیاد آور و خطرناک آن (سال ۱۹۰۵) مشخص شد. بایر تا سال ۱۹۱۲ به سومین شرکت بزرگ شیمیایی دنیا با بیش از ۱۰۰۰۰ کارمند تبدیل شد. بایر صاحب Patent برای رنگها، داروها و مواد مورد شیمیایی تولیدی خود از جمله لاستیک صناعی بوده است. طی جنگ جهانی اول بایر به کمک دولت آلمان آمد و کارخانجات تولید رنگ و مواد شیمیایی را برای تولید مواد منفجره بسیج کرد. حتی پس از اتمام جنگ نیز بایر به تولید تی ان تی برای دولت آلمان ادامه داد. سایر سلاح های شیمیایی تولید شده توسط بایر Chlorine، Phosgene و گاز خردل بوده اند. در زمان جنگ و خارج از این کشور مصادره شد که این شامل شرکت های وابسته به بایر نیز گردید. به همین علت املاک بایر، امتیازات متعلق به این شرکت و حتی اسامی تجاری معروف متعلق به بایر از جمله داروی آسپرین در امریکا توسط شرکتی به نام Sterling Drug فعال در نیویورک تصادی شد. پس از اتمام جنگ رکورده و عوارض باقیمانده از جنگ چهره آلمان را کاملاً تغییر داد. شرکت های آلمانی برای مقابله با وضعیت پیش آمده سریعاً با یکدیگر متحده و ادغام شده و در سال ۱۹۵۲ بزرگترین گروه صنعتی جهان را تحت نام G.Farben تشكیل دادند که شامل چند شرکت معظم از جمله بایر، گروه BASF و گروه صنعتی بوش می شد. بخش دارویی شرکت جدید التأسیس عملأ با نام بایر در بازار حضور یافت.

مطالعات انجام شده توسط بایر در زمینه تولید رنگ‌های مختلف طی نیمه اول قرن بیستم داروهای بسیاری را در اختیار جامعه پردازشکی قرار داد. در سال ۱۹۰۸ تولید نوعی رنگ صناعی نارنجی-قرمز اساساً تولید داروهای سولفا قرار گرفت که در درمان پنومونی مؤثر بودند. Germanin داروی مشتق از رنگ دیگری بود که توسط بایر برای درمان بیماری خواب آفریقایی به بازار عرضه شد. مشتقات جرمانین طی دهه سی قرن بیستم ابتداً در درمان مalaria و سپس در دهه چهل در کوری رودخانه‌ای به کار گرفته شدند. مطالعات مربوط به تولید داروهای سولفا به خصوص نسل جدیدتر این اقلام که در سال ۱۹۳۹ به بازار عرضه شدند جایزه نوبل را برای محقق بایر به نام Gerhard Domagk به ارمنان آورد گرچه ممنوعیت اعمال شده توسط هیتلر مانع دریافت این جایزه توسط دکتر دوماگ گردید. تیره‌ترین دوران فعالیت بایر به عنوان بخشی از G.Farben ادر زمان جنگ جهانی دوم رقم خورد. از جمله مواردی که بسیار بحث برانگیز بوده است انجام آزمون‌های مربوط به داروهای جدید بایر بر روی زندانیان جنگی بود. موضوع دیگر تأمین مالی آزمایشات و حشتاتک انجام شده توسط Joseph mengele یا فرشته Zy Klon مرگ توسط شرکت بایر است. تولید کاز B که در اعدام‌های دسته جمعی زندانیان به کار گرفته شد توسط G.Farben انجام شد. سیزده تن از مدیران ارشد G.Farben ادر سال ۱۹۴۷ توسط دادگاه نورنبرگ به عنوان جنایتکار جنگی تحت محکمه قرار گرفتند و به زندان‌های حداقل هشت ساله محکوم شدند. کمیسیون عالی رسیدگی کننده به جنایت‌های جنگی دستور

انحلال G.Farben ارا در سال ۱۹۵۰ صادر کرد و گروه عظیم موردنظر به دوازده شرکت مستقل تبدیل شد که شرکت بایر به عنوان بخشی از گروه Farbenfabriken Bayer Aktiengesell schaft سال ۱۹۵۱ مجدداً به صورت فعلی در زمینه تولید مواد شیمیایی و دارویی وارد بازار شد. بزرگترین موفقیت بایر در دوران پس از جنگ علاوه بر بازسازی کلیه صدمات و خرابی‌های باقیمانده از جنگ در حضور قوی این شرکت در بازارهای جهانی، تولید قابل توجه از هر دو نظر کیفی و کمی و نیز توجه خاص به موفقیت در بازار امریکا بوده است. برای درک موفقیت بایر بد نیست بدانید که طی کمتر از دو دهه یعنی تا اواسط دهه هفتاد قرن بیستم بایر مجدداً با بیش از ۶۰۰۰ فرآورده شیمیایی و دارویی در بازار جهانی حضور داشت.

باир برای تقویت توان دارویی خود در سال ۱۹۷۴ لاپراتوارهای دارویی Cutter و سپس در سال ۱۹۷۸ دو شرکت دارویی Alka - Seltzer و Miles را خریداری کرد. تلاش بایر برای بازپس‌گیری امتیازات از دست رفته در امریکا تا سال ۱۹۸۸ ادامه یافت. در این سال بایر شرکت دارویی Sterling را خریداری و برای اولین بار پس از جنگ جهانی اول حق استفاده از نام بایر و امتیازات Patent خود را مجدداً به دست آورد.

در حال حاضر بایر با بیش از ۱۲۰۰۰۰ پرسنل و تولید بیش از ده هزار فرآورده حضوری قوی در بازار جهانی دارد. شرکت بایر هنوز هم به عنوان یک کاشف و تولیدکننده فرآورده‌های شیمیایی شناخته می‌شود امری که هر سال بیش از یک میلیارد دلار برای آن هزینه می‌شود.

ادامه یافت ولی تولید اسیدهای آلی ساخت این شرکت موقتاً متوقف شد. بوهرینگر طی دهه‌های پنجاه و شصت قرن بیستم به تدریج به بازارهای خارجی راه پیدا کرد و تعدادی داروی جدید قلبی - عروقی و تنفسی به داروهای بوهرینگر اضافه شدند.

بوهرینگر طی دو دهه بعد به عرصه جدید مهندسی ژنتیک و تولید پروتئین‌های فعال درمانی وارد و موفقیت‌های قابل توجهی کسب نمود. ماحصل این مطالعات تهیه اینترفرون اُمگا (از کشت یاخته‌های انسانی)، اینترفرون گاما (manganese superoxide تهیه شده از منابع میکروبی) بود.

Bristol - Myers Squibb

یک قرن پیش دو شرکت داروسازی به نام‌های Bristol - Myers و Squibb پایه‌گذاری شدند که به زودی به دو غول داروسازی تبدیل گردیدند. دو شرکت مذکور تا دهه چهل قرن بیستم که به طور هم‌زمان به تولید پنی‌سیلین پرداختند کاملاً در دو زمینه متفاوت فعالیت می‌کردند.

در سال ۱۸۸۷ دو امریکایی به اسامی John Ripley Myers و William McLaren Bristol با سرمایه اولیه ۵۰۰۰ دلار در شرکتی به نام Clinton Pharmaceuticals سرمایه‌گذاری و عملأ آن را به شرکت BM تبدیل کردند گرچه شرکت جدید سیزده سال بعد به سودهای رسید. اولین داروی شرکت BM نوعی مسهل حاوی املال معدنی به نام Sal Hepatica بود که با حل کردن در آب محلولی با طعم و اثرات آب معدنی تولید می‌کرد. این دارو تا هشت سال از اقلام پرفروش BM بود. اولین موفقیت عمده دارویی BM عرضه

Boehringer Ingelheim

دفاتر مرکزی شرکت بوهرینگر اینگلهایم امروزه نیز در شهر اینگلهایم آلمان قرار دارند. جایی که شرکت در سال ۱۸۸۵ پایه گذاری شد. در واقع امروزه گروه بوهرینگر مجموعه‌ای از شرکت‌های متعدد است که توسط کمیته‌ای از سهام داران خصوصی اداره می‌شود. از نظر فعالیت شرکت بوهرینگر را به عنوان شرکتی با خط مشی‌های طویل المدت می‌شناسند. این شرکت توسط Albert Boehringer پایه گذاری شد که به طور خانوادگی در زمینه مواد شیمیایی فعالیت می‌کردند. بوهرینگر فعالیت خود را با استخدام بیست نفر برای تولید انواع تاریک اسید شروع کرد که در داروخانه‌ها و کارخانه‌های رنگ سازی استفاده می‌شد. ده سال بعد بوهرینگر به صورت پیشگام تولید اسید لاکتیک با استفاده از باکتری‌ها و در مقادیر زیاد در تمام دنیا شناخته شده بود. این پیشرفت موقعیت شرکت بوهرینگر را در بازار جهانی مواد شیمیایی کاملاً تثبیت کرد. موفقیت بوهرینگر در تهیه قرص‌هایی با دُز از معین عملأ این شرکت را به جرگه داروسازان وارد کرد. در سال ۱۹۰۵ بوهرینگر به منظور تولید مرفین و کدئین استخراج الکالوئیدها از داروهای گیاهی را شروع کرد. با بهبود روش‌های استخراج و افزایش تهیه عصاره‌های گیاهی به تدریج داروهای بوهرینگر در تمام داروخانه‌های آلمان حضور پیدا کردند.

بوهرینگر در سال ۱۹۲۴ گروه تخصصی داروسازی خود را در هامبورگ پایه گذاری کرده و تولید مخدراها را شروع کرد. طی جنگ جهانی دوم گرچه مطالعات D & R بوهرینگر

می‌شود. این دارو انقلابی در درمان فشار خون به پا کرد. در همین زمان BM نیز مجدداً به تولید فرآورده‌های غیر دارویی روی آورد و در این راستا شرکت Clairol که تولید کننده رنگ مو بود خریداری کرد که طی چند سال بعد موفقیت زیادی برای BM به ارمغان آورد. BM بعدها شرکت Mead Johnson را نیز خرید که تولید کننده مواد غذایی از جمله شیر خشک است. دو شرکت BM و اسکویپ در سال ۱۹۸۹ به یکدیگر پیوستند تا هر چه بیشتر بازارهای جهانی خود را گسترش دهند. در آن سال BMS دومین شرکت بزرگ داروسازی جهان بود. در سال ۱۹۹۱ BMS جایزه انسیتو سرطان امریکا را به خاطر عرضه داروی Paclitaxel با نام تجاری Taxol به دست آورد. داروی مهم دیگر BMS داروی ضد کلسترول pravachol یا pravastatin است.

Eli-lily and Company

شرکت الای لیلی را به حق محصول جنگ داخلی امریکا می‌دانند. شرکت لیلی در سال ۱۸۷۶ توسط سرهنگ الای لیلی در ایندیاپولیس امریکا تأسیس شد. سرهنگ الای لیلی داروساز، شیمیدان و از جمله مجروه‌دان جنگ داخلی امریکا بود. در آن دوران که داروهای ناکارآمد موجود بسیاری را از توانایی داشت داروسازی نامید کرده بود سرهنگ الای لیلی شرکت خود را با این هدف که داروهای کارآمد و بسیار مؤثر تولید خواهد کرد، بنانهاد. سرهنگ الای لیلی شیمی‌دانی به نام Ernest Eberhard را در سال ۱۸۸۶ استخدام کرد که مطالعات او شرکت لیلی را کاملاً متحول ساخت. شهرت اصلی لیلی به علت توانایی بالای آن برای خالص سازی و تهیه

Ipana Toothpaste بود که حاوی نوعی ضد عفونی کننده بوده و برای جلوگیری از خونریزی لثه به کار برده می‌شد. خمیر دندان مذکور شرکت BM را به یک شرکت ملی مهم تبدیل کرد و راه را برای ورود به بازار جهانی گشود. گرچه Ipana داروهای متعددی را تولید می‌کرد ولی عملاً تا مدت‌ها تمامی توجه آن‌ها به بازار Sal Hepatica Ipana و نیز مواد ضد عفونی کننده و شربت‌های سرفه بود.

شرکت اسکویپ از ابتدا عمدتاً در زمینه داروسازی فعالیت می‌کرد. این شرکت در سال ۱۸۵۶ توسط Edward Robinson Squibb در بروکلین نیویورک تأسیس شد. پس از مرگ وی در سال ۱۹۰۶ فرزندانش شرکت را فروختند گرچه شرکت به افتخار تلاش و موفقیت‌های بنیانگذار آن همچنان اسکویپ نامیده می‌شد. شرکت اسکویپ در سال ۱۹۴۴ بزرگترین کارخانه تولید پنی سیلین جهان را راه اندازی کرد. در همین زمان شرکت BM نیز لاپراتوارهای Cheplin را خرید که تخصص اصلی آن روش‌های تخمیر بوده و بدین ترتیب BM نیز عملاً به عرصه تولید پنی سیلین وارد شده و رقیب اسکویپ گردید.

طی دهه‌ای پنجاه و شصت قرن بیستم اسکویپ به عرصه‌های دیگری از جمله مواد کشاورزی، غذای کودک، مواد آرایشی و غیره نیز وارد شده و شرکت‌های وابسته متعددی را پایه‌گذاری کرد.

گروه تحقیقاتی اسکویپ در سال ۱۹۷۵ داروی Capoten را کشف کردن که اولین داروی گروهی از داروهای فشار خون به نام مهارکننده‌های استیل کولین استراز محسوب

پرفروش‌ترین داروی ضد افسرینگی جهان
بوده است.

Glaxo - Wellcome

شرکت گلاکسو و لکام از ادغام دو شرکت گلاکسو و ولکام در سال ۱۹۹۵ به وجود آمده زمینه تخصصی فعالیت این شرکت تجارت مطالعات و تولید داروهای ضد سرطان، مراقبت‌های ویژه، دستگاه عصبی مرکزی، ضد ویروس و قلبی-عروقی بوده است.

گلاکسو در سال ۱۸۷۳ توسط مهاجری به نام Joseph Nathan و به عنوان یک شرکت بازرگانی در نیوزیلند تأسیس شد. شرکت گلاکسو ابتداً در زمینه صادرات و واردات انواع کالاها فعالیت می‌کرد. Nathan طی یک مسافرت بازرگانی به لندن و به طور اتفاقی امتیاز مربوط به یک روش خاص تولید شیرخشک کودکان را خرید و بلافضله شرکت خود در نیوزیلند را به یک کارخانه تولید شیرخشک تبدیل کرد. فروش اویله شیرخشک مورد نظر بسیار نامید کننده بود و برای کمک به فروش جهانی آن دفتری نیز در لندن افتتاح کرد و با تلاش فراوان تولیدات کارخانه خود را به سوددهی رسانید ولی یک سال بعد از دنیا رفت. در سال ۱۹۲۲ جانشین وی به نام Harry Jephcott در کنفرانسی در واشنگتن به گروهی از محققان برخورد که در زمینه تشخیص و جداسازی ویتامین D مطالعه کرده و علاقمند به واگذاری نتایج مطالعات خود بودند. Jephcott به سرعت پتانسیل بالای دارو را درک کرد و کلیه امتیازات مربوطه را خریداری و بدین ترتیب گلاکسو که تنها شیرخشک تولید می‌کرد فعالیت خود را گسترش و اقدام به تولید

انسولین می‌باشد. اولین انسولین ساخت لیلی در سال ۱۹۲۲ به بازار عرضه شد. زمینه مهم دیگر مطالعاتی لیلی کم خونی پرنیشیوز و امراض کشنده خونی بوده است به طوری که تیم مطالعاتی لیلی به طور مشترک جایزه توبل را برای کشف درمان کم خونی با عصاره جگر دریافت کردند. لیلی هم چنین از اولین شرکت‌های داروسازی بود که وارد عرصه تولید پنی‌سیلین شد. آنتی‌بیوتیک اریتروماسین که در موارد وجود حساسیت به پنی‌سیلین استفاده می‌شود برای اولین بار توسط لیلی تهیه و تولید گردید. در دهه پنجاه قرن گذشته نیز لیلی و نکومایسین را کشف و به بازار فرستاد که هم چنان از آنتی‌بیوتیک‌های قوی در دسترس محسوب می‌شود. در سال ۱۹۸۰ شرکت لیلی در گیر مشکل داروی Darvon گردید که به عنوان یک مسکن پرمصرف از فروش خوبی برخوردار بود ولی به تدریج مشکل بروز وابستگی و اعتیاد به این دارو گزارش و مشخص شد. لیلی در سال ۱۹۸۲ نیز مجبور شد داروی ضد آرتریت خود با نام Oraflax را تنها یک ماه پس از تأیید توسط FDA از بازار جمع آوری کند. علت این امر بروز یرقان شدید و کشنده در بیماران مصرف کننده Oraflax بود. نهایتاً لیلی در مورد ۲۵ بیمار گناهکار شناخته شد و مجبور به پرداخت غرامت ۲۵ هزار دلاری شد.

شرکت لیلی در سال ۱۹۸۲ انسولین انسانی یا Humulin را به تولید رسانید که اولین داروی تولید شده با روش ژنتیکی یا نوترکیب محسوب می‌شود. علی‌رغم موفقیت‌های قابل توجه لیلی در مورد تولید انسولین، مهم‌ترین و معروف‌ترین داروی لیلی Prozac است که تاکنون

قرص‌هایی حاوی یک هزارم گرم ماده مؤثره تا ۰۶ گرم ماده مؤثره را تولید کنند. پس از مرگ Burroughs در سال ۱۸۹۵، ولکام برای مدت سی سال شرکت را به تنهایی اداره کرد. در زمان جنگ جهانی اول که تحقیقات نقش مهمی یافته بود، ولکام شرکت خود را به دولت انگلستان واگذار کرد تا امکانات آن برای تحقیقات مربوط به جنگ به کار گرفته شود. در این زمان شرکت ولکام به تولید انواع واکسن، آنتی توکسین و گاز کانگرن پرداخت. ولکام در سال ۱۹۲۶ در حالی که شرکت در وضعیت بسیار بدی به سر می‌برد و او سال‌ها بود نقش فعالی در آن نداشت از دنیا رفت. تولد مجدد شرکت در دهه چهل روی داد که چند مسکن جدید توسط شرکت ولکام به بازار عرضه شد و انجام مطالعات R&D در صدر فعالیت‌های شرکت قرار گرفت. با افزایش فروش و درآمد به تدریج شرکت ولکام فعالیت‌های خود را به خارج انگلستان از جمله سایر کشورهای اروپایی، آسیا و منطقه مدیترانه گسترش داد. دو شرکت گلاکسو و ولکام در سال ۱۹۸۵ به یکدیگر پیوستند و شرکت جدید گلاکسو و ولکام به‌طوری گستردگی داروی ضد آلرژی محصولات خود از جمله داروی ضد آلرژی plonase، داروی ضد میگرن Imitrex، داروی ضد سرماخوردگی استنشاقی Relenza، داروی ترک سیکار Zyban و تعدادی زیادی داروهای ضد ایدز و ضد ویروس به بازارهای جهانی وارد شد. ادغام گلاکسو و لکام و اسمیت کلاین بیچام در سال ۲۰۰۰ شرکت گلاکسو اسمیت کلاین را پایه‌گذاری کرد که در حال حاضر از جمله بزرگ‌ترین شرکت داروسازی دنیا محسوب می‌شود.

فرآورده‌های حاوی ویتامین نمود. گلاکسو در ده سی قرن بیستم شیرخشکی با نام Ostremilk تولید کرد که حاوی انواع ویتامین بود و به زودی به یک محصول بسیار پرفروش تبدیل شد. در زمان جنگ جهانی دوم کلیه امکانات گلاکسو در نیوزیلند منحل و به فروش رسید و کلیه امکانات در صنایع داروسازی جدید پایه‌گذاری شده در انگلستان و برای تولید انواع داروها از جمله پنی‌سیلین به کار گرفته شد. پس از جنگ دانشمندان گلاکسو هم زمان با محققین شرکت مرک آلمان برای تولید ویتامین B₁₂ برای درمان آنمی پرینیشیوز و نیز تهیه هورمون برای درمان کم کاری تیروئید فعالیت کردند. گلاکسو طی سال‌های دهه هفتاد و برای رقابت با داروی پرفروش سایمتیدین یا تاگامت ساخت اسمیت کلاین با همکاری شرکت سوئیسی روش داروی بسیار معروف و پرفروش رانیتیدین یا زانتاک را تولید کرد. تا سال ۱۹۸۴ داروی جدید زانتاک درصد بازار جهانی را به دست آورده بود و شروع تولید آن در امریکا آن را به داروی اول در درمان زخم‌های گوارشی تبدیل کرد.

شرکت ولکام در سال ۱۸۷۰ توسط یک فارغ‌التحصیل جدید دانشکده داروسازی فیلادلفیا به نام Silas M. Burroughs تأسیس شد. با پیوستن سرمایه گذاری جدیدی به نام Henry S. wellcome در سال ۱۸۸۰ شرکت جدید Burronghs wellcome & co زمان ولکام شرکت را در لندن اداره می‌کرد و شریکش Burroughs به مطالعه در مورد روش‌های تولید قرص پرداخت. نتیجه فعالیت این دو امتیاز Tabloid بود که نوعی روش در تولید قرص بود. با این روش آن‌ها قادر بودند