



# گزیده‌های منهای بیست

گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

## مقدمه

زیرعنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۳۰ سال از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آن قدر قطور و سنگین کرده است که بشودگاه که دلمان تنگ آن روزها می‌شود، به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاهی بیاندازیم، تورقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و ... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم‌چون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین پا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سرزدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشاند که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم.

خواننده‌هایی قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدی اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم ولی ما قطعاتی از آن گذشته را در جلد‌های صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

\*\*\*

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱- فهرست مقاله‌ها در شماره دی ۱۳۸۰ / دکتر مجتبی سرکندی
- ۲- پروتئومیکس و آینده / دکتر مجتبی سرکندی
- ۳- آشنایی با شرکت‌های بزرگ داروسازی (قسمت دوم) / ترجمه: دکتر بهنام اسماعیلی
- ۴- قرن داروسازی (دهه هشتاد) / ترجمه: دکتر اسماعیل ابوالبشر



## فهرست مقاله‌های اسفند ۱۳۸۰

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
سر مقاله	پروتئومیکس و آینده/ دکتر مجتبی سرکندی
علمی	ژن درمانی (ب)/ دکتر مجتبی سرکندی
	گیاهان دارویی و دوران شیردهی (ب)/ دکتر فراز مجاب
	پرسش و پاسخ‌دهی/ دکتر مرتضی ثمینی
	اثرات بالقوه سمیت قلبی و CNS هیستامین‌های نسل اول/ ترجمه و تلخیص: دکتر عباس کبریایی‌زاده، دکتر حمیدرضا اینانلو
	آشنایی با پایان‌نامه‌های داروسازی/ دکتر ژیان امیر امینی
اجتماعی	گزارشی از مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی/ دکتر امیرحسین جمشیدی
	آشنایی با شرکت‌های بزرگ داروسازی (قسمت دوم)/ ترجمه: دکتر بهنام اسماعیلی
	قرن داروسازی (دهه هشتاد)/ ترجمه: دکتر اسماعیل ابوالبشر
	رازی و خوانندگان
	سوالات مربوط به بازآموزی
	فرصت‌های شغلی



## پروتئومیکس و آینده

پروتئین‌های ساخت شده توسط سلول‌ها در انسان با موجودات یا به عبارت دیگر، بررسی پروتئوم (Proteome) می‌رسد. پروتئوم مجموعه پروتئین‌هایی می‌باشند که در زمان معین در سلول خاصی وجود دارند. از آنجایی که پروتئین‌ها حاصل از بیان ژن و روند ترجمه می‌باشند. پیش‌بینی آن که پس از ژنومیکس (genomics) - یا علم مطالعه و بررسی ژنوم - باید به پروتئومیکس (Proteomics) - یا علم مطالعه و بررسی پروتئوم - پرداخت، کار چندان سختی نیست.

پس از ارایه پیش‌نویس کامل توالی ژنوم انسانی در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۱ به نظر می‌رسد که طرح ژنوم انسانی [[Human genome project (HGP)] - مطابق پیش‌بینی‌های اولیه در سال ۲۰۰۳ به پایان می‌رسد و شناسایی نزدیک به ۳۰۰۰۰ ژن در DNA انسان، تعیین توالی سه بیلیون جفت باز شیمیایی تشکیل دهنده DNA انسانی و ... در حال اتمام می‌باشد.

پس از به پایان رسیدن این مرحله، به‌طور قطع نوبت به بررسی خصوصیات و فعالیت



کرد. یکی از موضوعات تحقیقاتی در حال انجام دسته‌بندی تومورهای سرطانی مبتنی بر پروتئوم در بافت‌های مختلف، پیگیری چگونگی تغییرات پروتئینی و مسیرهای ترانسدوکسیون سیگنال در انواع سرطان‌ها و ارزیابی تاثیر داروها در جریان درمان آن‌ها می‌باشد. در زمینه داروسازی- همان‌گونه که قبلاً ذکر گردید- می‌توان به دسته‌بندی اثرات دارویی در داروهای عمل‌کننده، کاربرد آن‌ها در بیماری خاص، مکانیسم داروهای مشابه براساس اثر روی سیستم‌های پروتئینی و دسته‌بندی پروتئین‌ها براساس همولوژی تنظیمی به‌عنوان نتیجه اثرات درمانی یا سمی ترکیبات دارویی اشاره داشت. اگرچه بسیاری از محققان اعتقاد دارند که پروتئومیکس- در حال حاضر- شرایطی مشابه ژنومیکس در سال ۱۹۸۶ دارد، این اعتقاد به‌طور تام درست نیست، زیرا به لحاظ دانش، پروتئوم در شرایط ژنومیکس سال ۱۹۸۶ قرار دارد اما از نقطه نظر فناوری، پروتئومیکس در شرایط بسیار مساعدی نسبت به ژنومیکس در آن سال قرار دارد، با این حال روش‌های شناسایی پروتئین‌ها به‌طور نسبی قدیمی هستند و علی‌رغم پیشرفت روش‌های طیف‌سنجی جرمی (Mass Spectroscopy) در اواخر دهه ۹۰ میلادی، عدم امکان تزاید مولکولی پروتئین، مشکل جداسازی پروتئین‌های حامل با بارهای الکتریکی خیلی بالا یا دارای وزن‌های مولکولی

پروتئومیکس مطالعه مفهومی پروتئین‌های سلول، بافت و مایعات بدن می‌باشند. اغلب با نمونه‌گیری بافتی از افراد بیمار و سالم می‌توان مشخص کرد که کدام پروتئین چه تغییری در این بیماری خاص داشته است. پروتئین‌هایی که در روند بیان، ترجمه و بعد از ترجمه آن‌ها اشکالی وجود دارد، می‌تواند به‌عنوان هدفی برای دارو یا به‌صورت شاخص حیاتی (bio- marker) در نظر گرفته شود. به علاوه، پروتئین‌های خاص ممکن است با سمیت دارو همراه باشد و بنابراین، یک اخطار اولیه برای دارویی با عوارض جانبی غیرقابل قبول است و از این رو، پروتئومیکس می‌تواند در شناسایی عوارض جانبی داروها نیز کمک‌کننده باشد.

تغییرات پروتئولیتیک پیش‌سازهای پروتئینی متصل به غشا از مکانیسم‌های رایج تنظیم رهاسازی آنژیوتانسین (Angiotensin) به حساب می‌آید و بنابراین، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، از طریق جلوگیری از تبدیل پروتئولیتیک پیش‌ساز آنژیوتانسین فعال عمل می‌کنند.

پروتئومیکس گستره مطالعاتی را در برمی‌گیرد که از این بین می‌توان به پزشکی، داروسازی، کشاورزی، فیزیولوژی و... اشاره کرد. در زمینه پزشکی باید از کاربرد پروتئومیکس در مقاصد تشخیصی و درمانی بسیاری از بیماری‌ها (سرطان و آلزایمر) یاد



● **قابلیت تولید مجدد بالا** - به این ویژگی با ترکیبی از اتوماسیون بالا، پایداری در فرآیند ژل، خواص جداسازی پروتئین و فناوری‌های ارزیابی به دست می‌آید.

● **حساسیت بالا** - توانایی شناسایی مقادیر بسیار اندک و متنوع پروتئین‌ها با کمک فناوری فلورسانس با حساسیت بالا به وجود می‌آید.

● **محدوده دینامیک خطی** - استفاده از فلورسانس با حساسیت بالا منجر به توانایی ارزیابی پروتئین‌ها حتی در مقادیر اندک می‌شود. تمام مواردی که تا کنون مطرح گردید، همگی قابل بحث و تبادل نظر می‌باشند و به‌طور قطع طی سال‌های آتی شاهد تحقیقات متعدد و بررسی‌های مداوم در این زمینه‌ها خواهیم بود اما باید دانست که:

● با اتمام طرح ژنوم انسانی، توجه محققان در رشته‌های مختلف به دیدگاه عملکردی ژن و نقش پروتئین‌ها در فرآیندهای بیولوژیک جلب می‌گردد و پروتئومیکس با بررسی پروتئوم در این زمینه نقش به‌سزایی ایفا می‌کند.

● پروتئومیکس می‌تواند تحول عظیمی در دیدگاه ما نسبت به فرآیندهای بیولوژیک در زمینه‌های گوناگون پزشکی، داروسازی، کشاورزی و ... به وجود آورد.

● پزشکی و داروسازی از توسعه و تکامل پروتئومیکس بهره‌های زیادی می‌برند همان‌گونه که تا کنون از ثمرات بیوتکنولوژی استفاده نموده‌اند.

خیلی پایین، محدودیت بررسی پروتئین‌های آب‌گریز از جمله پروتئین‌های غشایی از طریق الکتروفورز دو بعدی و ... باعث ایجاد محدودیت‌هایی در تحقیقات پروتئومیکس می‌گردد. از سوی دیگر، فناوری‌های مبتنی بر تراشه‌ها (Chips) برای بررسی همزمان پروتئین‌های متعدد، چشم‌انداز نوینی برای تحقیقات پروتئومیکس فراهم آورده است.

در حال حاضر، بسیاری از محققان اعتقاد دارند که زمان پرداختن به طرح پروتئوم انسانی (Human Proteome Project (HPP)) فرارسیده است اما، در مورد سرمایه‌گذاری روی این طرح بین محققان اختلاف نظر وجود دارد. عده‌ای معتقد هستند که در این زمینه نیز باید سرمایه‌گذاری کلان دولتی (مشابه طرح ژنوم انسانی) انجام گیرد و این طرح را در ارایه ژنوم انسانی بیان می‌کنند و به آن نام «طرح ژنوم تا حیات» (Genome to life) می‌دهند. گروهی دیگر به خاطر عدم ثبات موضوعی پروتئوم اعتقاد دارند که نتایج حاصل از مطالعه پروتئوم در مقایسه با ژنوم کاربردی‌تر هستند و بنابراین، می‌توان شرکت‌های خصوصی سرمایه‌گذار را تشویق به سرمایه‌گذاری و تخصیص اعتبار در مورد طرح‌های پروتئوم کرد.

محققانی که در زمینه پروتئومیکس به تحقیق و تتبع می‌پردازند، مصر هستند که پروتئومیکس با خود منافع چندی را به ارمغان می‌آورد که عبارتند از:



مطالعات و مقالات گوناگون برای محققان تسهیل گردد. شرکت‌های گوناگون داروسازی، مؤسسات تحقیقاتی پزشکی با کشاورزی در زمینه‌های مورد علاقه خود سرمایه‌گذاری لازم را در این زمینه انجام دهند. البته، باید این نکته را در نظر داشت که بسیاری از مؤسسات معتبر جهانی مایل و علاقه‌مند به سرمایه‌گذاری مشترک در این زمینه می‌باشند و می‌توان از حضور آنان هم به جهت سرمایه‌گذاری مادی و هم برای دریافت دانش فنی بهره جست. اکنون زمان مناسبی برای توجه برنامه‌ریزان تحقیقاتی کشور در زمینه پروتئومیکس می‌باشد و باید این نکته را به خاطر سپرد که شاید بعد از گذشت یک سال، چنین شرایط مطلوبی وجود نداشته باشد.

### دکتر مجتبی سرکندی

با توجه به نکات مذکور، معطوف شدن توجه محققان بین‌المللی به پروتئومیکس و جوان بودن این رشته، سرمایه‌گذاری در این رشته می‌تواند در اعتلای جامعه علمی کشورمان و ایفای نقشی به سزا در مجامع علمی راهگشا باشد. در این زمینه، باید به چند نکته توجه خاصی مبذول داشت. شورای عالی انقلاب فرهنگی باید به صاحب نظران ماموریت دهد تا با بررسی همه‌جانبی، تغییرات لازم را در محتوای آموزشی دوره‌های مختلف مرتبط با پروتئومیکس به وجود آورند تا اساتید و دانشجویان این رشته‌ها با داشتن دانش لازم به انجام تحقیقات مختلف در این مورد بپردازند. یکی از مؤسسات معتبر دانشگاهی یا تحقیقاتی به ایجاد بانک‌های اطلاعاتی ضروری در این زمینه بپردازند تا دسترسی به تحقیق‌ها،



### Bristol-Myers Squibb

تعداد شاغلان: ۵۴۰۰۰ نفر  
 سال تأسیس: ۱۸۸۶ میلادی  
 درآمد فرآورده‌های دارویی: ۱۴/۴ میلیارد دلار با ۱۱ درصد افزایش  
 کل درآمد: ۲۱/۳ میلیارد دلار با ۵ درصد افزایش  
 درآمد خالص: ۴/۷ میلیارد دلار با ۱۳ درصد افزایش  
 بودجه R&D: ۱/۹ میلیارد رده دوازدهم  
 جهان در سال (۲۰۰۰)

در بخش نخست این نوشتار ضمن معرفی ۲۰ شرکت پرفروش داروسازی جهان در سال ۲۰۰۰ به مهم‌ترین تغییرات و مطالعات انجام شده و نیز معرفی ساختار و تشکیلات پنج شرکت اول پرفروش دنیا یعنی گلاسکو اسمیت کلاین، فایزر، مرک، آسترازنکا و آونتیس پرداختیم. در این قسمت پنج شرکت دارای رده‌های ۱۰ - ۶ شرکت‌های پرفروش دنیا در سال ۲۰۰۰ را معرفی خواهیم کرد. این شرکت‌ها عبارتند از: BMS, J&I, Novartis, Pharmacia, American Home Products



## Plavix (atherosclerosis)

\$ 903 million (+%65)

## Buspar (anxiety)

\$ 709 million (+%17)

## Para platin (ovarin cancer)

\$ 690 million (+%15)

در سال ۲۰۰۰، ۵۱ درصد و در سال ۱۹۹۹ حدود ۴۸ درصد کل فروش BMS از محل فروش اقلام فوق بوده است.

همانند سایر شرکت‌های بزرگ داروسازی جهان شرکت BMS نیز در چند سال اخیر تغییرات ساختاری عمده‌ای داشته است تا عمده فعالیت خود را بر تولید و عرضه محصولات دارویی متمرکز کند.

هدف اصلی شرکت که به آن Mega Double Goal می‌گویند این است که طی پنج سال آتی میزان درآمد و فروش خود را دو برابر کنند برای دستیابی به اهداف گفته شده، شرکت BMS واحد تولید رنگ مو و اقلام بهداشتی مشابه خود را به اورال پاریس فروخته است. یک سال قبل از آن نیز BMS واحد تولید فرآورده‌های پوستی - بهداشتی خود را فروخته بود. در سه ماهه اول سال ۲۰۰۰ نیز شرکت BMS یک واحد غیر دارویی دیگر خود را با قیمتی معادل ۵ میلیارد دلار به Procter & Gamble فروخت.

در جدیدترین اقدام شرکت Zimmer یا واحد تولید لوازم و تجهیزات پزشکی به‌طور کامل از شرکت اصلی منفک و به صورت

## داروهای ثبت شده جدید

Videx EC (دیابت نوع دوم)، Glucovance

Vaniqa (ایدز)، Clucophase RX (دیابت نوع دوم).

(موی صورت خانم‌ها)، Tequin (آنتی‌بیوتیک)

## داروهای در حال ثبت

Tegaserod (گوارشی)، Tequin (برونشیت)

## داروهای در دست تحقیق تا مرحله

## IIB مطالعات

Abilitat (اسکیزوفرنی)، Vanlev (ضد فشارخون)،

Plavix (آرژین)، Avapro (نفروپاتی دیابتی)، Maxipost

(سکته ایسکمیک حاد) و Entecavir (هپاتیت B).

## داروهایی که دوره Patent آن‌ها در

## حال اتمام است:

Glucophage &amp; Taxol &amp; Buspar

طرح‌های تحقیقاتی در مراحل اولیه:

Taxanes (پنج داروی ضدسرطان)

## پرفروش‌ترین محصولات و درصد

## افزایش فروش آن‌ها

Pravachol (cholesterol)

\$ 1.8 billion (+%7)

Glucophage (type 2 diabetes)

\$ 1.7 billion (+%32)

Taxol (cancer)

\$ 1.8 billion (+%7)







سال مذکور یک میلیون نسخه برای تجویز آن نوشته شده است.

شرکت BMS به اتفاق شرکت- Sanofi syntholabo جایزه Prix Galien را در سال ۲۰۰۰ دریافت کرده‌اند. این جایزه به خاطر عرضه داروی ضدپلاکت Plavix به این دو شرکت داده شده و جایزه‌ای است که هر ساله به بهترین نوآوری درمانی اعطاء می‌شود.

### Johson & Johnson

تعداد شاغلان: ۹۹۲۰۰ نفر  
سال تأسیس: ۱۸۸۷ میلادی  
درآمد فرآورده‌های دارویی: ۱۲ میلیارد دلار  
با ۱۲ درصد افزایش  
کل درآمد: ۲۹/۱ میلیارد دلار با ۶ درصد افزایش  
درآمد خالص: ۴/۸ میلیارد دلار با ۱۵ درصد افزایش  
بودجه R&D: ۲/۹ میلیارد دلار با ۱۳ درصد افزایش

### داروهای ثبت شده جدید

Ultracet (ضد درد)، Reminyl (آلزایمر)

### داروهای در حال ثبت

NGM/ EE (GERO) Aciplex/Pariet (قرص ضدبارداری)، Ortho Evro (چسب ضدبارداری)، Risperdal (آلزایمر) و sporanox (ضدقارچ)

شرکتی مستقل به سهامداران واگذار گردید. از طرف دیگر، در ماه ژوئن سال ۲۰۰۱ شرکت BMS با قیمتی معادل ۷/۸ میلیارد دلار شرکت داروسازی Dupont را خرید. شرکت Dupont در سال ۲۰۰۰ فروشی معادل ۱/۵ میلیارد دلار داشته و پرفروش‌ترین محصولات آن عبارتند از: Coumadin یا وارفارین و Sustiva که یک داروی ضد ایدز است. شرکت Dupont یک داروی ضدافسردگی جدید را نیز در مراحل پایانی مطالعات بالینی دارد. خرید Dupont از آن نظر اهمیت دارد که طیف محصولات و طرح‌های مطالعاتی BMS را گسترش داده و در حد ۱۰ شرکت اول دنیا ارتقاء می‌دهد. در سال ۲۰۰۰، مهم‌ترین خبر در مورد شرکت BMS جمع‌آوری داروی ضد فشارخون Vanlev بود که به علت احتمال بروز عوارض جانبی شدیدی از جمله آنژیوادم صورت پذیرفت. بلافاصله شرکت مطالعه روی ۲۵۰۰۰ بیمار برای حصول اطمینان از سلامت دارو را شروع کرد.

مشکل پیش روی BMS انقضای مدت patent چند داروی پرفروش آن از جمله گلوکوفاز است. به منظور حفظ بازار شرکت BMS داروی Glucovance را عرضه کرده که ترکیبی از گلوکوفاز و گلی‌بوراید است. از ژانویه سال ۲۰۰۰ شرکت BMS عرضه و بازاریابی داروی Tequin را شروع کرده که یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف کینولونی است.

فروش این دارو در سال ۲۰۰۰ حدود ۱۳۱ میلیون دلار بوده و برابر آمار تا ماه نوامبر



این شرکت در کلیه گروه‌های درمانی فعال می‌باشد به طوری که در سال ۲۰۰۰ بیش از یک صد قلم دارو در بازار داشته که فروش ۳۱ قلم آن‌ها بیشتر از ۵۰ میلیون دلار و ۲۰ قلم بیش از ۱۰۰ میلیون دلار بوده است. علی‌رغم جمع‌آوری pro-pulsid از بازار، فروش کل دارویی این شرکت در سال ۲۰۰۰، ۱۲ درصد افزایش داشته که با ۲۹ درصد افزایش بیشترین فروش مربوط به داروی Procrit بوده است. در سال ۲۰۰۰، شرکت ل&J به دنبال خرید سایر شرکت‌های داروسازی نبوده و بیشتر سعی کرده است تا به تجدید ساختار و سازمان‌دهی جدید خود بپردازد. ل&J در سال ۱۹۹۹ با مبلغی معادل ۴/۹ میلیارد دلار شرکت بیوفارماسیوتیکال Centocor را خریداری کرد. خرید شرکت Centocor و ادغام آن در بخش بیوتکنولوژیکی ل&J یعنی شرکت Ortho Biotech موجب شد که ل&J به دومین شرکت بزرگ بیوتکنولوژیکی دنیا تبدیل شود، خرید بزرگ بعدی ل&J در ماه مارس سال ۲۰۰۱ بود که ل&J اعلام کرد در نظر دارد شرکت Alza را خریداری کند، تخصص اصلی شرکت Alza سیستم‌های دارورسانی پیشرفته است، علاوه بر آن، چند قلم داروی جدید از جمله Dilropan XZ برای پرکاری مئانه، Concerta برای درمان ADHA و Doxil برای درمان

## داروهای در دست تحقیق تا مرحله IIB مطالعات

Remicade (بیماری Crohn)، Reopro/Retavase (سکته حاد قلبی)، (آنفلوآنزا A و B)، R115777 (سرطان لوزالمعده) و Topamax (چاقی)

## پرفروش‌ترین محصولات و درصد افزایش فروش آن‌ها

Procrit (anemia)	\$ 2.7 billion (+%29)
Risperdal (antipsychotic)	\$ 1.6 billion (+%23)
Levaquin (antibacterial)	\$ 1.1 billion (+%44)
Duragesic (chronic pain)	\$ 656 million (+%27)
Spranox (antifungal)	\$ 604 million (+%2)

طی سال‌های ۹۹ و ۲۰۰۰ فروش اقلام فوق به ترتیب ۴۹ و ۵۵ درصد کل فروش ل&J را شامل شده‌اند.

ل&J داروی پرفروش دیگری نیز داشت به نام Propulsid که فروش آن در سال ۹۹ حدود ۹۵۰ میلیون دلار بوده ولی در سال ۲۰۰۰ این دارو از بازار جمع‌آوری شد. طی چند ماه فروش سال ۲۰۰۰ نیز داروی مذکور ۲۹۷ میلیون دلار فروش داشته است.

ل&J بزرگ‌ترین ژنریک‌ساز دنیا است.



### داروهای در حال ثبت

Elidel (درماتیت آتوپیک)،  
Femara (سرطان پستان)، Rescula  
Xolair (آسم، رینیت آلرژیک) و  
zaditen (آلرژی)

### داروهای در دست تحقیق تا مرحله

#### IIB مطالعات

Certican (پیوند اعضا)، ERL080 (پیوند اعضا)،  
LTB019 (بیماری ریوی مزمن)، Zomaril  
(اسکیزوفرنی) و COX189 (ضدالتهاب)

### پرفروش ترین محصولات و درصد

#### افزایش فروش آن‌ها

Neoral (Immunosuppressive)  
\$ 1.3 billion (-%5)  
Voltaren (antirheumatic)  
\$ 841 million (-%12)  
Lamisil (fungal infection)  
\$ 795 million (+%12)  
Lotensin (hypertension)  
\$ 782 million (+%29)  
Diovan (hypertension)  
\$ 763 million (+%55)  
Aredia' (bone metastasis)  
\$ 696 million (+%24)  
Lescol (cholesterol)  
\$ 450 million (-%4)

سرطان تخمدان به فهرست داروهای ل&L اضافه شده است. خرید ۱۰/۵ میلیارد دلاری Alza بزرگ‌ترین خرید ل&L بوده است. در سال ۲۰۰۰، شرکت Centocor تاییدیه فروش داروی Remicador را به دست آورد که در ترکیب با متوترکسات برای درمان آرتریت روماتوئید تجویز می‌شود. در سال ۲۰۰۱، شرکت ل&L با شرکت بیوتکنولوژیکی Amgen بر مورد داروی پرفروش Procrit درگیر دعوی حقوقی شد که رأی دادگاه در نهایت، به نفع ل&L بود و ادامه فروش این دارو امکان‌پذیر شد.

### Novartis

تعداد شاغلان: ۶۷۶۵۳ نفر  
سال تأسیس: ۱۹۹۶ میلادی  
درآمد فرآورده‌های دارویی: ۱۰/۹ میلیارد دلار با ۱۵ درصد افزایش  
کل درآمد: ۲۲/۲ میلیارد دلار با ۱۰ درصد افزایش  
درآمد خالص: ۴/۵ میلیارد دلار با ۸ درصد افزایش  
بودجه R&D: ۲/۹ میلیارد دلار با ۱۳ درصد افزایش

### داروهای ثبت شده جدید

Famvir (ضدویروس) Denavir (ضدویروس)،  
Zometa (سرطان)، Exelon (الزایمر)، Glivec  
Starlix (دیابت نوع دوم)، Trilep-  
tal (صرع) و Zelman (سندروم روده ملتهب)  
دو داروی ضدویروس نامبرده از شرکت اسمیت کلاین بیچام خریداری شده‌اند.



فرآورده‌های جدید نوارتیس از شرکت‌های داروسازی بسیار موفق محسوب می‌شود که در مورد بعضی از اقلام، ثبت داروهای خود را در دوره زمانی که یک سال کمتر از سایر شرکت‌ها است به پایان رسانیده است.

مهم‌ترین دست آورد نوارتیس در سال ۲۰۰۱ ثبت Glivec/Cleevec در ماه مه این سال توسط FDA بوده است. این دارو در درمان CML یا لوسمی میلویدی مزمن تجویز می‌شود. نتایج بالینی حاصل از این دارو آن‌چنان امیدوارکننده بود که شرکت نوارتیس تنها ۳۲ ماه پس از شروع مطالعات بالینی، درخواست ثبت آن را به FDA ارائه نمود. برای اولین بار نیز FDA یک داروی ضدسرطان را در زمانی کمتر از ۲/۵ ماه پس از دریافت درخواست به ثبت رسانید که خود نوعی رکورد محسوب می‌شود.

از طرف دیگر، در ماه ژوئن سال ۲۰۰۱ شرکت نوارتیس اعلامیه رد ثبت داروی Zelmecc/Zelnorm را از FDA دریافت نمود. این دارو که در درمان سندروم روده ملتهب به کار می‌رود، محصول تحقیقات مشترک نوارتیس و بریستول-مایر اسکویپ است. سه هفته قبل از آن، شرکت نوارتیس خود اقدام به جمع‌آوری این دارو از بازار اروپا کرده بود، خبر بد دیگر در ماه جولای سال ۲۰۰۱ به نوارتیس رسید، زمانی که FDA از ثبت داروی Xolair امتناع و درخواست مدارک بیشتری

Miacalcic (osteoporosis)

\$ 446 million (+%18)

Tegratol (epilepsy)

\$ 438 million (+%2)

فروش ده داروی فوق طی سال‌های ۱۹۹۹ و ۲۰۰۰ به ترتیب ۶۰ و ۵۹ درصد کل فروش نوارتیس را تشکیل می‌دهند.

طی سال ۲۰۰۰ شرکت نوارتیس با جداسازی بخش فرآورده‌های شیمیایی - کشاورزی از بدنه اصلی و خرید واحد مشابه از شرکت آسترازنیکا، شرکت جدید Syngenta را به وجود آورد. طی دو سال گذشته تلاش اصلی مسوؤلان شرکت در زمینه تحقیقات جدید متمرکز بوده است. سرمایه‌گذاری قابل توجه در تحقیقات R&D، همکاری با سایر شرکت‌ها برای طرح‌های مطالعاتی مشترک و در کنار آن ایجاد یک سیستم قوی و اینترنتی برای برقراری ارتباط به مصرف‌کنندگان و پشتیبانی علمی و اطلاعاتی از محصولات خود از جمله اقدامات مهم شرکت نوارتیس به شمار می‌روند.

طی سال ۲۰۰۰ شرکت نوارتیس اقلام متعددی را در بازارهای مختلف به ثبت رسانید که از جمله عرضه پنج داروی جدید در بازار آمریکا بوده است. برابر برنامه طی سال‌های ۲۰۰۱-۲۰۰۲ نوارتیس هشت داروی جدید را به بازار عرضه خواهد کرد. از نظر سرعت ثبت



این خرید از آن نظر اهمیت دارد که شرکت Biochemie وابسته به نوارتیس تولیدکننده مواد اولیه آنتی‌بیوتیک‌ها است.

در مرحله دوم شرکت نوارتیس ۶ شرکت ژنریک‌ساز وابسته به گروه BASF آلمان را خریداری کرد.

این شرکت‌ها در آلمان، فرانسه، ایتالیا، هلند سوئیس و اسپانیا قرار دارند. خرید مذکور سالانه حداقل ۵۷ میلیون دلار به درآمد نوارتیس می‌افزاید.

## Pharmacia

تعداد شاغلان: ۵۹۰۰۰ نفر

سال تأسیس: ۲۰۰۰ میلادی

درآمد فرآورده‌های دارویی: ۱۰/۸ میلیارد

دلار با ۱۷ درصد افزایش

درآمد کل: ۱۷/۱ میلیارد دلار با ۱۱ درصد افزایش

درآمد خالص: ۷/۱۷ میلیارد دلار با ۴۸

درصد کاهش

بودجه R&D: ۲ میلیارد دلار با ۱ درصد افزایش

## داروهای ثبت شده جدید

Celebrex (آرتریت، ثبت در اروپا)، Zyxov

(آنتی‌بیوتیک)، Aromasin (سرطان پستان) و

Lunelle (ضدبارداری)

## داروهای در حال ثبت

Parecoxib (ضد درد)

کرد. Xolair که محصول مشترک نوارتیس و شرکت Genetech است، برای درمان آسم عرضه شده است. طبق اعلام دو شرکت سازنده ثبت Xolair تا اوایل سال ۲۰۰۳ در آمریکا و به تبع آن در اروپا به تعویق افتاده است. شرکت نوارتیس در دسامبر سال ۲۰۰۰ حق تولید دو داروی ضد ویروس Famvir و Denavir را به مبلغ ۱/۶ میلیارد دلار از اسمیت کلاین بیچام خریداری کرد. Famvir که در سال ۱۹۹۴ به ثبت رسیده، در سال ۱۹۹۹ با ۲۶ درصد افزایش از فروشی معادل ۲۱۴ میلیون دلار بهره‌مند بوده که ۷۰ درصد آن در بازار آمریکا به دست آمده است. patent این دارو در آمریکا تا سال ۲۰۱۰ می‌باشد.

کرم Denavir نیز در سال ۱۹۹۶ به ثبت رسیده و فروش آن در سال ۱۹۹۹ حدود ۲۰ میلیون دلار بوده که ۱۱۵ درصد افزایش نشان می‌دهد. Famvir برای درمان تبخال حاد در ۷۰ کشور و برای درمان تبخال تناسلی در ۵۰ کشور به ثبت رسیده است. در دسامبر سال ۲۰۰۰ نیز شرکت نوارتیس با شرکت بریستول مایراسکویپ به توافق رسید و حق تولید و عرضه محصولات شرکت Apothecone را خریداری نمود. Apothecone بخش ژنریک‌ساز بریستول مایراسکویپ است که در زمینه تولید آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و تزریقی فعال بوده و خرید آن حداقل سالانه ۱۰۰ میلیون دلار به درآمد نوارتیس می‌افزاید.



۵۳ درصد درآمد دارویی فارماسیا در سال ۱۹۹۹ و ۶۳ درصد درآمد دارویی سال ۲۰۰۰ فارماسیا از محل فروش اقلام فوق بوده است. در دسامبر سال ۱۹۹۹ شرکت Upjohn & Pharmacia با شرکت Monsanto ادغام و گروه فارماسیا را ایجاد کردند. طی یک سال بعد از آن، شرکت فارماسیا داروی Celebrex را در اروپا و Zyvox را در آمریکا عرضه کرد. ۵۶ درصد درآمد شرکت آپجان در سال ۲۰۰۰ از محل بازار دارویی آمریکا به دست آمده، در حالی که این رقم در سال قبل از آن، ۴۲ درصد بوده است. شرکت Monsanto در زمینه فرآورده‌های شیمیایی - کشاورزی فعالیت می‌کند و به منظور جلوگیری از هرگونه تداخل فعالیت آن کاملاً از بخش دارویی مستقل می‌باشد. درآمد بخش مذکور در سال ۲۰۰۰ با ۵ درصد افزایش به رقم ۵/۵ میلیارد دلار رسید. از طرف دیگر، طی سال ۲۰۰۰ شرکت فارماسیا امتیاز سه فرآورده شیرین‌کننده خود (Nutra sweet، Equal و Canderel) را به قیمت ۷۵۰ میلیون دلار به شرکت‌های دیگر واگذار کرد. طی سال ۲۰۰۰ شرکت فارماسیا در رقابت شدیدی با شرکت مرک بر سر بازار جهانی Celecoxib درگیر بوده است. نتایج مطالعات فارماسیا مبنی بر این که Celebrex ممکن است در پیشگیری از شکل نادری از سرطان کولون مؤثر باشد که موجب برتری اندک آن بر Vioxx ساخت مرک در سال ۲۰۰۱ شده است. از طرف دیگر، شرکت

## داروهای در دست تحقیق تا مرحله IIB مطالعات

Axert (میگرن)، Eplerenone (فشارخون)، SnET<sub>2</sub> (macular degeneration)، Somavert، (اکرومگالی)، Tifacogin (sepsis)، Valdecoxib (آرتريت، درد)، Vestra (افسردگی)، Xalcom (گلوکوم)

## پروژه‌های مطالعاتی در مراحل اولیه

Aromasin (سرطان پستان)، ASBT (آرتروسلکلوزیس)، Camptosar (سرطان ریه)، Celebrex (سرطان)، Eplerenone (نارسایی قلبی)، LEP (سرطان معده)، Reglixane (دیابت)، Suranirole (پارکینسون)، SU-5419 (سرطان ریه/کولون) و TPO (سرطان)

## پرفروش‌ترین محصولات و درصد

### افزایش فروش آن‌ها

Celebrex (arthritis)	\$ 2.6 billion (+%78)
Ambien (insomnia)	\$ 705 million (+%35)
Xalatan (glaucoma)	\$ 693 million (+%37)
Gentropin (growth hormone disorders)	\$ 467 million (+%1)
Camptosar (oncology)	\$ 441 million (+%50)
Detrol (overactive bladder)	\$ 432 million (+%31)



دارو که در حال حاضر CDPB870 نامیده می‌شود برنده شد این دارو یک آنتی‌بادی تزریقی است که برای درمان آرتریت روماتوئید و نیز بیماری Crohn توصیه می‌شود. طبق نظر محققان فروش این دارو در سال اول عرضه به بازار بیشتر از یک میلیارد دلار خواهد بود. برابر توافق شرکت فارماسیا و Celltech برای ثبت این دارو در بازارهای ژاپن، اروپا و آمریکا همکاری کرده و شرکت انگلیسی بخشی از سود حاصل را دریافت خواهد کرد. در مورد سایر بازارها شرکت Celltech کل امتیاز را به فارماسیا واگذار کرده که رقم آن بستگی به فروش دارو خواهد داشت.

### American Home Products

تعداد شاغلان: ۴۸۰۰۰ نفر  
 سال تأسیس: ۱۹۲۶ میلادی  
 درآمد فرآورده‌های دارویی: ۱۰/۸ میلیارد دلار با ۱۴ درصد افزایش کل درآمد: ۱۳/۳ میلیارد دلار با ۱۲ درصد افزایش کاهش درآمد خالص: ۲/۳ میلیارد دلار، در سال ۱۹۹۹ این کاهش ۱/۲ میلیارد دلار بوده است. بودجه R&D: ۱/۷ میلیارد دلار با ۶ درصد افزایش

### داروهای ثبت شده جدید

Effexor (اضطراب)، Protonix (گوارشی)  
 Refactor (هموفیلی A)، Mylotarg (لوسمی)،  
 Altace (سکته)، Plevnar (عفونت پنومو ککی)  
 و Alessa (آکنه).

فارماسیا مدعی است Celebrex در مقایسه با Vioxx اثرات کمتری بر افزایش فشارخون بیماران مصرف‌کننده دارد. شرکت مرک در تلاش است تا ادعاهای فوق را در مورد داروی خود طی مطالعاتی گسترده بررسی و نتیجه را به FDA گزارش کند. شرکت مرک مدعی است اختلاف در موارد ازدیاد فشارخون به علت تفاوت در پروتکل‌های درمانی این دو دارو می‌باشد.

در درمان آرتریت با Celebrex طبق نظر سازنده، آسپیرین نیز گنجانیده می‌شود، در حالی که در درمان با Vioxx این مورد توصیه نشده است.

در ماه ژوئن سال ۲۰۰۰ شرکت فارماسیا یک مرکز خاص تحقیقات R&D را در سوئد تأسیس کرد به نام Biovitrum که در واقع بدنه اصلی آن را شرکت Cabivitrum سوئد تشکیل می‌دهد که چند سال قبل توسط فارماسیا و آپجان خریداری شده بود. هدف اصلی شرکت Biovitrum انجام مطالعات اختصاصی در زمینه دیابت و چاقی است در ماه مارس سال ۲۰۰۱ نیز شرکت فارماسیا وارد رقابت شدیدی با سه شرکت گلاسکواسمیت کلاین، اونتیس و فایزر شد. رقابت مذکور بر سر حق پخش جهانی یک داروی جدید ضد آرتریت در گرفت که توسط شرکت Celltech انگلستان ساخته شده و در مراحل پایانی مطالعات بالینی قرار دارد. در نهایت شرکت فارماسیا در مبارزه بر سر این



بزرگ‌ترین حادثه شرکت AHP در سال ۲۰۰۰ درگیری حقوقی این شرکت با مصرف‌کننده‌های مکمل‌های غذایی ساخت این شرکت بود که در نهایت، در دادگاه محکوم و ملزم به پرداخت ۷/۵ میلیارد دلار جریمه شدند. هزینه نهایی این درگیری تا ۱۲/۳ میلیارد دلار افزایش یافت و اگرچه بخشی از این خسارت توسط شرکت‌های بیمه جبران شد، موجب کاهش قابل توجه درآمد خالص شرکت به میزان ۲/۳ میلیارد دلار گردید. البته، بخشی از این خسارت به میزان ۱/۸ میلیارد دلار نیز از طریق محکوم کردن شرکت Warner - Lambert جبران شد. شرکت وارنر - لامبرت قرار ادغام با AHP را پس از دریافت پیشنهاد بهتری از طریق شرکت فایزر برهم زد. شرکت AHP از جمله شرکت‌هایی است که تصمیم به حذف فعالیت در زمینه فرآورده‌های شیمیایی - کشاورزی گرفت و به همین منظور شرکت وابسته به خود یعنی American Cyanamid Agricultural Products Unit را در ماه مارس سال ۲۰۰۰ به قیمت ۳/۸ میلیارد دلار به همراه بدهکاری‌ها آن به شرکت BASF آلمان فروخت. علی‌رغم مشکلات فوق احتمال می‌رود با فروش خوب داروها به خصوص داروهای ژنریک AHP، قیمت سهام این شرکت در سه ماهه دوم سال ۲۰۰۱ حدود ۲۰ سنت افزایش یافته باشد. طی دو سال گذشته شرکت AHP بیش از هر شرکت داروسازی بزرگ دیگری

## داروهای در حال ثبت

Totelle (درمان هورمونی جایگزین)، rhBMP-2 (شکستگی استخوان‌های بزرگ) و Rapamun (پیوند کبد).

## داروهای در دست تحقیق تا مرحله IIB مطالعات

Zosyn (پنومونی)، rhBMP-2 (Spinal fusion, Craniofacial)، rhIL-11 (بیماری Crohn)

## طرح‌های مطالعاتی در مراحل اولیه

AIP-001 (بیماری آلزایمر)، DAB-452 (اسکیزوفرنی)، TSE-424 (پوکی استخوان)، Reigabine (ضد صرع)، GAR-936 (آنتی بیوتیک)، Anti-IL-12 (آرتزیت روماتوئید)، RPSGL-1g (سکته حاد قلبی)، ERA-923 (سرطان پستان)

## پرفروش‌ترین محصولات و درصد افزایش فروش آن‌ها

Premarin (hormone replacment) \$ 1.9 billion (+%6)  
Effexor (antidepressant) \$ 1.2 billion (+%48)  
Prevnar (infant pneumococcal vaccine) \$ 461 million (first year)  
۲۸ درصد فروش دارویی سال ۱۹۹۹ و ۳۳ درصد فروش دارویی سال ۲۰۰۰ شرکت AHP مربوط به سه داروی فوق بوده است.





AHP همچنان سهام دار اصلی شرکت Immunex Corp است. داروی اصلی شرکت مذکور Enbrel است که در درمان آرتریت روماتوئید مصرف می‌شود و فروش آن در سال ۲۰۰۰ بالغ بر ۶۹۲ میلیون دلار بوده که ۴۰ میلیون دلار آن سهم AHP می‌باشد. شرکت AHP طی پنج سال آینده و با هزینه‌ای معادل ۲ میلیارد دلار، واحد بیوتکنولوژی و تولید فرآورده‌های پروتئینی خود را گسترش خواهد داد تا حضوری بهتر در این زمینه داشته باشد.

فرآورده‌های جدید ثبت و عرضه کرده است. عمده فروش دارویی شرکت AHP طی دو سال گذشته از طریق فروش پرمارین ساخت شرکت وابسته Wyeth - Ayerst بوده که در سال ۲۰۰۰ حدود ۱/۹ میلیارد دلار از فروش کل ۱۰/۸ میلیاردی شرکت را تشکیل می‌دهد. تک‌خال شرکت AHP عرضه Effexor بوده که برای درمان افسردگی عرضه و با ۴۸ درصد افزایش فروش در دومین سال عرضه حدود ۱/۲ میلیارد دلار فروخته است. شرکت AHP برای حفظ بازار شکل یک بار در روز این دارو با Effaxor XR را نیز به بازار عرضه کرده است.

## منبع

Top 20 pharmaceutical companies Report. Contract Pharma 2001; 3(5):37-71.



# قرن داروسازی

دهه هشتاد

ترجمه: دکتر اسماعیل ابوالبشر

مهندسی می‌نامند. ایدز با وبای جدید ابتدا در شهرهای بزرگ و در بین مردان هم جنس باز مشاهده و گزارش شد، در ماه ژوئن سال ۱۹۸۱ یک مرکز پزشکی در آتلانتای آمریکا از شیوع PCP یا *Pneumocystis Carinii Pneumonia* در افراد ذکر شده خبر داد. به‌طور هم زمان یک پزشک متخصص پوست نیویورکی نیز مواردی از سرطان بسیار نادر سارکوم کاپوچی (*Kaposi's sarcoma*) را تشخیص داد که تا قبل از آن تنها در کتب درسی مرجع قدیمی

دهه هشتاد قرن بیستم دهه‌ای است که علی‌رغم تغییرات عمده در ساختار و اهداف صنایع داروسازی، پیشرفت‌های قابل توجه بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیک که طی این دهه به بار نشستند، گسترش استفاده از کامپیوتر، تعمق یافته‌های بشری در شناخت و درمان امراض مختلف، تحت تأثیر اثرات منفی شیوع یک بیماری جدید یعنی ایدز قرار گرفت. دهه هشتاد را دهه ایدز، شریان‌ها (شناخت میانی امراض قلبی-عروقی) و



علاقه و توجه به ایمنولوژی نیز در دهه هشتاد بسیار زیاد بوده و مطالعات عدیده‌ای در این زمینه صورت گرفت. تعیین اساس ژنتیکی دستگاه ایمنی بدن طی این مطالعات جایزه نوبل پزشکی سال ۱۹۸۰ را برای سه محقق به اسامی Baruj Benacerraf از دانشگاه هاروارد، George Snell از لابراتور Jackson میامی و Jean Dausset از دانشگاه پاریس به ارمغان آورد.

مطالعات اولیه ایمنولوژی بیشتر بر شناخت ساختار و عملکرد دستگاه دفاعی بدن متمرکز بود و تعدادی از پژوهشگران تلاش کردند از طریق ایمنولوژی توضیحی برای امراضی که فاقد عامل خارجی بودند، بیابند. تا اواسط دهه هشتاد مبانی ایمنولوژیکی تعداد بی‌شماری از امراض از جمله لوپوس و آرتریت روماتوئید مشخص شده بود. امراضی که بیماری‌های اتوایمون نامیده شدند. در سال ۱۹۸۳ دیابت جوانی به‌عنوان نوعی بیماری اتوایمون معرفی شد و ارتباط بین انواع مختلف آلرژی و دستگاه ایمنی مشخص گردید.

در سال ۱۹۸۴ قطعه گمشده دانش ایمنولوژی کشف شد. در این سال محقق به نام Susumu Tonegawa و همکارانش توانستند چگونگی تشخیص خودی از غیرخودی را توسط دستگاه ایمنی مشخص کنند.

وی ساختمان گیرنده T-cell و مبانی ژنتیکی تولید این گیرنده‌ها را معین کرد. T-cell وظیفه

درباره آن بحث شده بود. با گزارش موارد متعدد ابتلا به PCP و KS تا پایان سال ۱۹۸۱ این بیماری به نام نقص ایمنی هم جنس بازان یا Gay related Immune Deficiency معرفی شد. بروز عارضه مشابه در سایر افراد از جمله افراد مبتلا به هموفیلی و مصرف کننده‌های مواد مخدر تزریقی ابعاد جدیدی به این بیماری بخشید و از آن پس به‌عنوان AIDS نامیده شد.

تا پایان سال ۱۹۸۳ بالغ بر سه هزار مورد ابتلاء به ایدز گزارش شد که حدود نیمی از آن‌ها فوت کرده بودند.

این بیماری که طی آن سیستم دفاعی بدن به شدت آسیب می‌بیند، علامت خاصی تا مراحل پیشرفته آن ندارد. مرگ‌ومیر ناشی از ایدز به علت بروز عفونت‌های فرصت طلب ناشی از ویروس‌ها، قارچ‌ها و نیز سرطان می‌باشد. با گسترش بیماری در بین افراد غیر هم‌جنس باز ترس و هراس ناشی از ایدز نیز گسترش یافت. بخشی از وحشت عمومی با مشخص شدن راه‌های انتقال ایدز و روش‌های پیشگیری از آن کاهش یافت. در سال ۱۹۸۴ دو محقق به نام‌های Robert Gallo و Luc Montagnier اثبات کردند ایدز ناشی از نوعی ویروس است. علی‌رغم هشدارهای اولیه، بسیاری از دولت‌ها، مبارزه با ایدز را جدی نگرفتند و این امر باعث شد ایدز به سرعت گسترش یافته و به یک مشکل جهانی تبدیل شود.



در اوایل دهه هشتاد و حتی پس از کشف عامل ویروسی ایدز به علت کم بودن تعداد مبتلایان، شرکت‌های داروسازی چندان به سرمایه‌گذاری در این زمینه تمایل نداشتند ولی به تدریج ایدز به‌عنوان هدف اول در بسیاری از تحقیقات دارویی در آمد. اولین فردی که در این زمینه علاقه نشان داد، پزشک و محقق آمریکایی Sam Broder بود که دست یاری و استمداد به سمت شرکت‌های داروسازی دراز کرده و آن‌ها را تشویق کرد به دنبال ترکیبات جدیدتر و موثرتر باشند. از جمله این شرکت‌ها، شرکت داروسازی Burroughs wellcome وابسته به گروه ولکام انگلستان بود که در حال مطالعه روی آنالوگ‌های نوکلئوزیدی به‌عنوان فرآورده‌های ضدویروس بود. این تحقیقات داروی ضدتب خال و بسیار موفق آسیکلوویر را به بازار عرضه کرده بود. تلاش دکتر Broder باعث شد شرکت ولکام و ۵۰ شرکت داروسازی دیگر تعداد زیادی ترکیبات شیمیایی جدید را برای آزمایش اثرات ضدویروسی آن‌ها در اختیار وی قرار دهند. اوایل سال ۱۹۸۵ گروه تحقیقاتی Broder اولین ترکیب موثر در شرایط *in vitro* را یافتند که در واقع داروی قدیمی AZT بود که توسط شرکت ولکام ارسال شده بود.

البته، بین اثربخشی *in vitro* یک دارو تا فروش آن در داروخانه‌ها راه بسیار طولانی باید طی شود که طول آن را مقررات FDA تعیین

تمایز خودی از غیرخودی و نیز تولید B-cell، را بر عهده دارد که پادتن تولید می‌کند.

تا قبل از سال ۱۹۸۳ که عامل ویروسی ایدز شناسایی شد، روش تشخیص این عارضه بر مبنای تشخیص آنتی‌بادی‌های مربوط به این بیماری قرار داشت، با توجه به این که ایدز ابتدا بیشتر در افراد مبتلا به هپاتیت تشخیص داده می‌شد، پزشکان از روش‌های تشخیصی هپاتیت استفاده و افراد مبتلا را به‌عنوان افراد در خطر ابتلا یا مبتلا به ایدز شناسایی می‌کردند. اولین روش تشخیص ایدز بر مبنای تعیین تیتراژ آنتی‌بادی ویروس ایدز یا HIV از سال ۱۹۸۵ به کار گرفته شد. با توجه به هراس جهانی از گسترش ایدز تا پایان دهه هشتاد سرمایه‌گذاری‌های هنگفتی در زمینه‌های ایمونولوژی و ویروس‌شناسی صورت گرفت. شناسایی عامل این بیماری خانمان برانداز یک روی سکه و روی دیگر سکه چگونگی درمان ایدز بود.

اولین روش درمان در واقع به ۲۰ سال قبل از کشف ایدز و به سال ۱۹۶۴ برمی‌گردد که AZT با Azidothymidine کشف شد. AZT به‌عنوان یک داروی ضد سرطان توسط Jerome Horowitz در آمریکا کشف شد ولی به علت عدم کارایی آن در درمان سرطان هرگز توسط سازنده ثبت نشد. سرانجام این دارو در سال ۱۹۸۷ به‌عنوان یک داروی ضدویروس برای درمان ایدز به تایید رسید.



از بیماران ناامید بود. تنها نکته قابل توجه پیرامون AZT تغییر خط مشی‌ها و قوانین FDA تحت فشار گروه‌های حمایت از بیماران و افکار عمومی برای ثبت و تایید یک دارو در کمترین فاصله زمانی ممکن بود.

در دهه هشتاد وضع دو قانون در آمریکا اثرات به‌سزایی در روند ثبت داروهای جدید و صنایع داروسازی برجای گذاشت. اولین آن تدوین قانون مربوط به داروهای orphan در سال ۱۹۸۳ بود.

Orphans به داروهایی اطلاق می‌شود که تعداد بیماران نیازمند آن‌ها کمتر از ۲۰۰۰۰۰ نفر باشند. از جمله مزایای این قانون تضمین بازار به مدت هفت سال برای سازنده می‌باشد، حتی اگر دوره patent دارو طی این مدت به اتمام برسد. امتیاز دیگر بخشودگی ۵۰ درصدی مالیات مربوط به انجام هزینه‌های مربوط به مطالعات انسانی این داروها می‌باشد. از طرف دیگر، FDA نیز در صورت درخواست سازنده به انجام مراحل تحقیق و توسعه داروهای orphan کمک خواهد کرد. بعضی از داروهای orphan از جمله AZT بسیار سودآور بوده‌اند.

قانون مهم بعدی در سال ۱۹۸۴ تدوین و طبق آن عملاً راه را برای رقابت شرکت‌های ژنریک‌ساز با شرکت‌های بزرگ داروسازی هموار ساخت. موجی که پس از اجرای این قانون به راه افتاد، چهره صنایع داروسازی را طی یک دهه بعد به‌طور کامل تغییر داد.

می‌کند. مسیری که به خصوص پس از تراژدی تالیدومید در دهه پنجاه بسیار سخت‌تر و مشکل‌تر شده بود. نگرانی نسبت به AZT به سرعت در بین مردم و مسوولان گسترش یافت، اثرات سمی آن بر مغز استخوان و بروز عوارضی از قبیل بیخوابی، سردرد، تهوع و دردهای عضلانی علل اصلی این نگرانی بودند. بحث مربوط به ثبت و یا عدم ثبت این دارو روزبه‌روز تشدید می‌شد. گروهی با توجه به وضعیت خاص بیماران ایدزی خواستار تسهیل مراحل ثبت این دارو بودند و چنین استدلال می‌کردند که در فاصله زمانی ۱۹۸۵-۱۹۷۶ بیش از ۲۰۹ داروی جدید توسط FDA به ثبت رسیده که در ۱۰۲ مورد پس از عرضه دارو به بازار، بروز عوارض حاد گزارش شده است و از این رو، این ادعای FDA مبنی بر سختگیری زیاد برای حفظ سلامت عامه مردم چندان نیز واقعی به نظر نمی‌رسد. به هر حال، علی‌رغم پافشاری FDA، فشار و نیاز افکار عمومی به خصوص بیماران موجب شد که این دارو از اواخر دهه هشتاد به بازار عرضه شود. AZT به علت مشکلاتی که در بیماران ایجاد می‌کرد و عدم کارایی بالای آن هرگز به‌عنوان یک داروی برگزیده در درمان ایدز مطرح نشد و نیاز به داروهای کارآتر و جدیدتر هم چنان به قوت خود باقی ماند. شاید بتوان گفت AZT اقدامی ناامیدکننده در دوره زمانی توأم با دلسردی برای گروهی



R&D، الگوی بیولوژیکی گیرنده‌های سلولی و عملکرد بیولوژیکی مولکول‌های موثر بر این گیرنده‌ها به‌عنوان راهنمای اصلی مطالعات به کار می‌روند. به تدریج کامپیوتر به‌عنوان تکیه‌گاه و عصای دست کلیه مطالعات بالینی به صورت جزء غیرقابل تفکیک در تمامی مراکز تحقیقاتی و مطالعاتی درآمد و کامپیوتر توانایی پژوهشگران در انجام مطالعات دارویی را به شدت افزایش داد. این توانایی تاحدی افزایش یافته است که محققان برای یک هدف خاص قادر هستند با کمک کامپیوتر صدها مولکول و اتم جدید طراحی کنند.

بهترین داروی دنیا نیز اگر امکان تولید و بازاریابی نیابد، سرانجام بی‌ارزش خواهد شد. طی دهه هشتاد، ده‌ها شرکت بیوتکنولوژی کوچک به وجود آمد که با توجه به مطلب گفته شده در نهایت، در ارتباط با شرکت‌های داروسازی بزرگ قرار گرفته تا به تدریج نتیجه مطالعات خود را به صورت داروهای ثبت شده به بازار عرضه کنند.

اولین شرکت بزرگ داروسازی که برای همکاری با یک شرکت بیوتکنولوژی پیشقدم شد، شرکت الای لیلی آمریکا بود که از اوایل دهه هفتاد قدم به عرصه مطالعات بیوتکنولوژی گذاشت و پس از چندین سال تحقیق و مطالعه، در نهایت در اواسط دهه هشتاد دو فرآورده انسولین انسانی و هورمون رشد انسانی را به بازار عرضه کرد. انسولین

شاخصه دیگر دهه هشتاد قرن بیستم توجه زیاد صنایع داروسازی و علم پزشکی به بیوتکنولوژی به‌عنوان روشی برای دستیابی به داروهای جدیدتر بود. توانایی تکنولوژیکی و علمی علم پزشکی به چنان حدی رسیده بود که محققان امیدوار بودند با روش‌های مهندسی ژنتیک بتوانند مولکول‌هایی با پیچیدگی پروتئین‌ها را تهیه کنند اگر چه متاسفانه، به‌طور عملی و از نقطه نظر تولید در صنایع داروسازی نتایج مطالعات انجام شده تا پایان این دهه به سرانجام خاص و قابل قبولی نرسید.

تغییر روش نگرش به چگونگی طراحی و ساخت یک داروی جدید، تحول در روش‌های انتخاب و انجام مطالعات مربوط به فرآورده‌های شیمیایی نوین، بهترین دست آورد صنایع داروسازی از پیشرفت‌های حاصل بود. در واقع، به جای استفاده از روش انتخاب اتفاقی فرآورده‌های جدید و روش آزمون «Try and see» به گونه‌ای انتخابی‌تر و هدفمندتر عمل می‌کردند.

در صنایع داروسازی برای طراحی و ساخت یک داروی جدید، اطلاعات مربوط به فیزیولوژی انسان در کنار دانش مربوط به علل بروز اختلالات و امراض با دانش مربوط به داروهای موجود، چگونگی عملکرد فیزیولوژیکی آن‌ها در بدن توأم شده و از همان ابتدا با تعیین اهداف، تمرکز بر تولید فرآورده‌های شیمیایی و یا بیولوژیکی خاصی صورت می‌گیرد. در روش نوین مطالعات



حضور همیشگی سل در جوامع فقیر و با سطح بهداشت پایین شمرده می‌شود.

برای تهیه داروهای ضد سل جدیدتر و موثرتر شرکت‌های داروسازی تحقیقات گسترده‌ای شروع کردند و بدین منظور از روش‌های مختلفی در مطالعات مربوط استفاده کردند. از جمله این روش‌ها Com-Chemistry binatorial بود که در دهه هشتاد روش علمی جدیدی محسوب می‌شد.

طی این روش تمرکز روی فرآورده‌های اولیه موثر در درمان یک بیماری بوده و سعی می‌شود با انجام تغییرات و ادغام این فرآورده‌ها با استفاده از توانایی کامپیوترهای خاص، داروهای جدید طراحی شوند. علی‌رغم مطالعات گسترده و تولید چندین قلم داروی جدید، علم پزشکی در نهایت به این باور رسید که بهترین روش مقابله با امراضی از قبیل سل، پیشگیری است و نه درمان، در تهیه داروهای جدید نیز بیش از درمان موارد ابتلاء به پیشگیری توجه شده و داروهایی برای پیشگیری از سل تهیه شوند، بهترین روش پیشگیری نیز قبل از استفاده از دارو، تنظیم برنامه غذایی، ورزش (فعالیت جسمانی) و حفظ سلامت است. واقعیتی که از هزاران سال پیش بشر به آن واقف بوده و حتی در کتب منتشره در قرون هیجده و نوزده هم اشاره شده که بیماران فعال سالم‌تر از سایر بیماران هستند.

انسانی از طریق نوترکیب تهیه و در سال ۱۹۸۲ در دسترس بیماران قرار گرفت. در تولید انسولین انسانی، لیلی آمریکا از همان روش تولید اینترفرون (در دهه هفتاد) استفاده کرد. تا سال ۱۹۸۷ شرکت، لیلی اصلی‌ترین شرکت بین شرکت‌های داروسازی و دومین مرکز عمده (بین مراکز مطالعاتی دانشگاهی) درآمد که در زمینه تولید فرآورده‌های نوترکیب فعالیت می‌کرد. اولین سوپر کامپیوتر در صنایع داروسازی طی دهه هشتاد توسط شرکت الای لیلی به کار گرفته شد. شرکت همکار الای لیلی در مطالعات مربوط به داروهای فوق شرکت کوچک Agouron بود.

صنایع داروسازی و علم پزشکی طی دهه هشتاد نیز همانند دهه قبل از آن با مسأله شیوع مجدد بعضی از امراض و بروز مقاومت دارویی مواجه شدند، مهم‌ترین بیماری، سل بود که اواسط دهه هشتاد دوباره شیوع پیدا کرد. بروز مجدد سل از جوامع توسعه نیافته شروع و احتمالاً از طریق مهاجرین به کشورهای صنعتی رخنه کرد. برابر آمار در سال ۱۹۸۱ یک سوم ساکنان کره زمین یعنی حدود یک میلیارد نفر به سل آلوده بودند. بزرگ‌ترین معضل پیش روی پزشکان در شیوع دوباره سل مقاومت آن در برابر داروهای ضد سل حتی به صورت ترکیب درمانی بود. کاربرد نا به جای آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله علل این مشکل بود. عدم درمان کافی افراد مبتلا نیز از دیگر علل



عمده‌ترین هدف برنامه‌های بهداشتی آگاه کردن افراد جامعه در مورد مسؤولیت فردی آن‌ها در حفظ سلامت و بهداشت خودشان بود، زیرا بسیاری از عوامل خطر را از جمله سیگار، عدم تعادل برنامه غذایی و عدم فعالیت بدنی مسایلی فردی بوده و باید هر فرد خود با رعایت آن از ایجاد خطر برای سلامتی خود بپرهیزد.

علاوه بر ایدز و امراض قلبی-عروقی، سرطان‌های پروستات، پستان و کولون نیز در برنامه‌های همگانی بهداشت عمومی گنجانیده شدند.

به هر حال، دهه هشتاد قرن بیستم دهه ایدز، تغییر نگرش به بهداشت و سلامت عمومی و دهه پیشرفت‌های فناوری به خصوص در زمینه داروهای ژنتیکی بود که طی دهه بعد اثرات خود را نشان دادند.

علی‌رغم این که در اوایل قرن نوزدهم پزشکی به نام William Osler از امراض قلبی به‌عنوان بیماری‌هایی نادر نامبرده بود ولی در دهه هشتاد قرن بیستم، امراض قلبی-عروقی به صورت عامل ۳۰ درصد از مرگ‌ومیرهای جوامع صنعتی درآمد بودند. موفقیت عمده پژوهشگران در دهه مذکور شناخت ارتباط امراض قلبی با برنامه غذایی، کلسترول و فعالیت‌های جسمانی بود.

مجموعه اطلاعات فوق موجب شد که برنامه‌های پیشگیری از ابتلاء به امراض شایع در صدر برنامه‌های بهداشتی کشورهای مختلف قرار گیرد و خط مشی‌های بهداشت عمومی اندک اندک از تشخیص و درمان افراد مبتلا به شناسایی افراد در خطر ابتلاء تغییر کند. این طرز نگرش به حدی توسعه یافت که به قولی همه افراد جامعه به نوعی در خطر ابتلاء به یک بیماری قرار داشته و باید تحت مراقبت قرار می‌گرفتند.

## منبع

Koehler SW. AIDS, Arteries & Engineering. The pharmaceutical century, Ten Decades of Drug Discovery, supplement to Modern Drug Discovery and Today chemist, PP: 131 -143