

## تدوین استراتژی در اکتشاف دارو

### پیشگفتار:

سالهای اخیر شاهد رقابت فشرده شرکتهای داروسازی بین‌المللی در زمینه تحقیقات دارویی بوده است. این شرکتها برای کسب بازارهای بیشتر، سیاستهای بلندمدتی را در پیش گرفته‌اند که بتواند کارآئی لازم و موفقیت را برای این نهادها تضمین کند. بدین منظور شرکتهای فوق انواع تشکیلات مختلف را ایجاد کرده‌اند که طیف آنها شامل انجمن‌های آزاد علمی محققان با بودجه نامحدود برای تحقیقات، تا سازمانهای بسیار منظم با اهداف و بودجه مشخص می‌باشد.

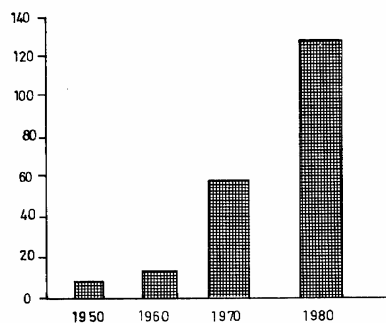
در این مقاله سعی شده است که با استفاده از دیدگاهی شخصی، پروسه اکتشاف دارو و مشکلات کلیدی این جریان شناسایی و راه‌حلهای مقتضی نیز ارائه شود.

گام اولیه در جهت‌گیری مدیریت امور تحقیقات بایستی بنحوی برداشته شود که محیط مناسب برای اکتشاف اولیه دارو فراهم شده و در عین حال نیز بعد از انجام اکتشاف اولیه شرایط لازم برای سرمایه‌گذاری‌های بعدی فراهم گردد.

\* واحد ژنریک پخش رازی

### محیط تحقیقات

اولین و مهمترین نکته قابل توجه در امور تحقیقات دارویی (و هر زمینه علمی دیگر) این است که بهیچ وجهی نمی‌توان موفقیت را تضمین نمود، بلکه فقط می‌توان تلاش نمود که خطر شکست به حداقل برسد. نکته دوم این که با قبول هر نوع استراتژی، باز هم بایستی به این نکته توجه داشت که شانس، نقش مهمی را در این مقوله بازی می‌کند. از اینرو مسئولین



شکل شماره (۱)

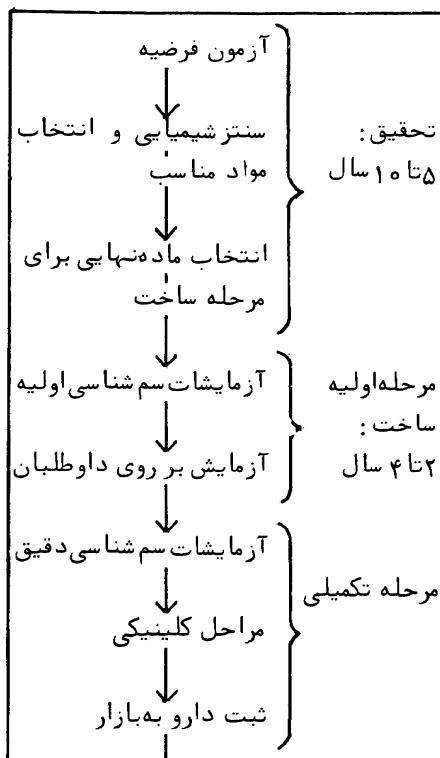
مقایسه هزینه ساخت یک دارو در سالهای اخیر بر حسب میلیون دلار

امور تحقیقات برای موفقیت باید در عین هشیاری، انعطاف پذیر نیز باشند.

هدف شرکتهای داروسازی در زمینه

(۱). البته بعضی از منابع ، رقم فوق را حتی بین ۳۰۰ - ۲۰۰ میلیون دلار نیز محاسبه کرده‌اند (۲).

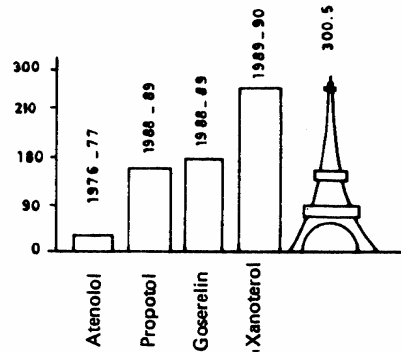
این افزایش قیمت‌ها تا حدی ناشی از اعمال کنترل‌های دولتی و خواسته‌های ادارات دولتی برای تحقیقات کاملتر است. روند مثبت دارو در حال حاضر نیازمند جمع‌آوری مدارک بسیاری از لحاظ سلامت و کارآئی دارو می‌باشد. شاید حدود مشکلات ناشی از ثبت قانونی داروها



شکل شماره (۳) - مراحل زمانی اکتشاف و ساخت یک داروی جدید

به‌صورتی باشد که در شکل (۲) نشان داده شده است. برای نمونه ارتفاع مدارک مورد نیاز برای

تحقیقات و ساخت داروهای جدید ، اکتشاف و تولید داروهایی است که در ارتباط با سلامت انسان با ارزش بوده و دارای قابلیت‌هایی باشد



شکل شماره (۲)

که بتواند با سایر داروهای موجود رقابت کند. این داروها از لحاظ علمی باید بتوانند بحث‌های جدیدی را مطرح و در روند ساخت آنها نیز دانشمندان جوان و خلاق شناسایی شوند.

در تلاش برای نیل به اهداف فوق اولین مشکلی که پیش می‌آید ، این است که فعالیت محققان در چه زمینه‌های دارویی باید صورت گیرد ، و هر قسمتی نیازمند چه مقدار تلاش هست. البته روشن است که حتی بزرگترین شرکت‌های بین‌المللی نیز نمی‌توانند در زمینه تحقیق بر روی تمام گروه‌های دارویی فعال باشند چرا که این امر نیازمند بودجه بسیار سنگینی است.

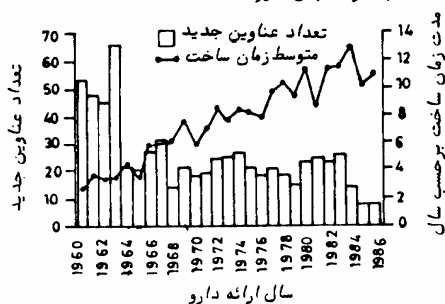
باتوجه به شکل (۱) می‌توان مشاهده کرد که قیمت تولید یک داروی جدید بنا بر بررسی‌های بعمل آمده طی ۴۰ - ۳۰ سال اخیر تا چه مقدار افزایش یافته است. برای مثال هزینه ساخت یک داروی جدید از ۷/۵ میلیون دلار در دهه ۵۰ میلادی به حدود ۱۲۵ میلیون دلار در دهه ۸۰ رسیده است

ثبت آنتولول در سالهای ۷۷ - ۱۹۷۶ در ( Effective Patent Life; EPL ) که عبارت از صورتی که بر روی هم چیده شوند، معادل مدت زمانی است که تولید یک داروی جدید ۴۵ متر بوده است، درحالی که در سالهای فقط تحت امتیاز یک شرکت می باشد دچار

هزینه ساخت یک داروی جدید از ۷/۵ میلیون دلار در دهه ۵۰ میلادی به حدود ۱۲۵ میلیون دلار در دهه ۸۰ رسیده است. البته بعضی منابع این رقم را بین ۳۰۰-۲۰۰ میلیون دلار هم محاسبه کرده اند.

کاهش شاخصی گشته است. شکل شماره ۵ به وضوح حاکی از آن است که این دوره طی سالهای ۱۹۶۰ تا ۱۹۸۶ به چه حدی کم شده است، و خود این مساله نشانه مشکل بزرگ دیگری است. به این صورت که اگر زمان انحصاری تولید ( EPL ) کاهش یابد، میل و رغبت کارخانجات برای سرمایه گذاری در امور تحقیق و ساخت داروهای جدید نیز کاسته می شود، چرا که اگر سودآوری اقتصادی دارو منحصر به یک زمان کوتاه باشد، هزینه های سنگین تحقیقات انجام شده جبران نمی گردد.

تعداد عناوین جدید شیمیایی و متوسط زمان ساخت آنها در سالهای اخیر



شکل شماره (۴)

از نکاتی که مشکل فوق را پیچیده تر کرده اند، ارائه داروها بصورت ژنریک بعد از سر آمدن زمان انحصاری تولید است. چرا که ارائه داروها بصورت ژنریک نیازی به پرداخت

ثبت داروی زاموتترول نیازمند مدارکی به ارتفاع برج ایفل یعنی حدود ۳۰۰ متر بوده است.

پرواضح است که زمان لازم برای معرفی یک داروی جدید به بازار با مقدار اطلاعات مورد نیاز مراجع قانونی رابطه مستقیم دارد، بنابراین مسلماً " در حال حاضر با توجه به شکل (۳) زمان لازم برای ثبت دارویی جدید بیشتر از گذشته شده است.

برنامه زمانی و مراحل اکتشاف و تولید یک داروی جدید شامل مراحل است که در شکل (۳) ذکر شده اند.

تعداد داروهای جدید (عناوین جدید شیمیایی) عرضه شده به بازار انگلیس و متوسط زمان ساخت آنها در سالهای ۸۶-۱۹۸۰ در شکلی دیگر (شکل ۴) نمایش داده شده است. در این نمودار، وجود اختلافات بسیار روشن است. طی سال ۱۹۶۳ بیش از ۶۰ دارو به بازار عرضه شده درحالی که این رقم در سال ۱۹۸۶ به کمتر از ده عدد رسیده است. در حالی که در همین دوره متوسط زمان مورد نیاز برای اکتشاف و تولید دارو از سه سال به ده سال افزایش یافته است.

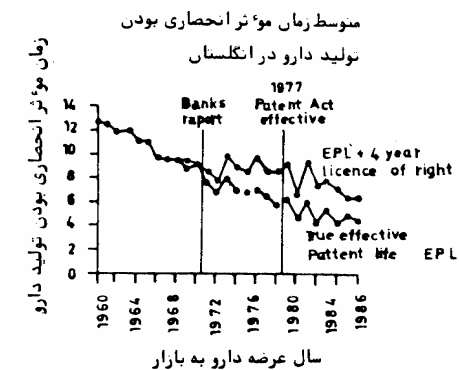
به موازات این تغییرات، زمان موثر انحصاری بودن تولید دارو

تعیین جهت در فعالیتهای تحقیقاتی بلحاظ وجود گروههای دارویی مختلف حائز اهمیت ویژه‌ای می‌گردد. از اهم عوامل دخیل در این تصمیم‌گیری قدرت شرکت از لحاظ مالی، تاریخچه فعالیتهای شرکت، گرایش محققان شرکت، گرایشهای مدیریت و نیازهای درمانی جامعه‌ای که کارخانه در آن مستقر است، می‌باشد. برای مثال اگر کارخانه در اجتماعی قرار دارد که هرم جمعیتی پیرامون آن متوجه سالمندان است، مسلماً "داروهای قلبی عروقی در صدر مسائل تحقیقاتی قرار می‌گیرد ولی اگر بازار مورد نظر کارخانه، جامعه‌ای درحال توسعه یا جامعه‌ای عقب‌مانده است، آنچه که دارای اهمیت می‌گردد، گروه داروهای ضد عفونت خواهد بود.

#### قدرت مالی شرکت

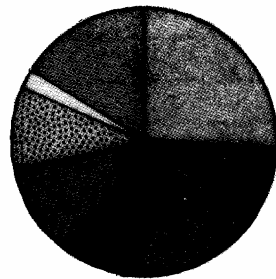
این مساله تعیین کننده حدود فعالیتهای شرکت و انتظارات شرکت از بازگشت سرمایه‌گذاری‌های انجام شده است. برای مثال اگر یک شرکت انگلیسی یعنی ICI را مثال

حق امتیاز به کارخانه سازنده اصلی ندارد و این مساله مطمئناً "تهدید بالقوه‌ای برای امور تحقیق و ساخت داروها در سالهای آینده در



شکل شماره (۵)

جوامع پیشرفته خواهد شد. این مساله درست در زمانی اتفاق می‌افتد که به علت فهم بهتر بیولوژی و مکانیزم بیماریها نیاز به سرمایه‌گذاری بیشتری بر روی زمینه‌های ساخت دارو می‌باشد. برای حل این مشکل درحال حاضر در ایالات متحده با اجرای قانون جدیدی، مدت زمان انحصاری تولید هر دارو افزایش یافته و احتمالاً همین قانون بزودی در کشورهای اروپایی نیز

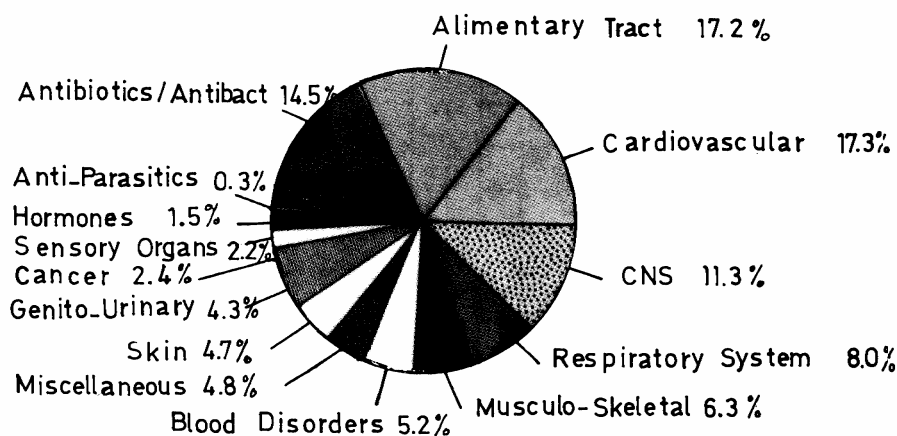


- ▲ Cardiovascular 26 %
- △ Other/Not Allocated 16 %
- ▲ Cancer 16 %
- ▲ CNS 12 %
- ▲ Pulmonary 10 %
- ▲ Infection 9 %
- ▲ Metabolic Dysfunction 9 %
- △ Arthritis / Nociception 2 %

شکل شماره (۶) - هزینه‌های تحقیقاتی (I, C, I) بر حسب اهمیت کل هزینه‌های معادل ۳۰۰ میلیون دلار

عملی خواهد شد. بز نیم، این شرکت در سال ۱۹۸۸ در هفت باتوجه به افزایش هزینه و کاهش مدت زمان انحصاری تولید، اتخاذ تصمیم برای زمینه مختلف درمانی فعالیت داشته (شکل ۶)، و بیشتر زمینه‌های انتخاب شده، گروههایی اند

که در حال حاضر سهم عمده فروش را در بازار دارویی جهان تشکیل می دهند (شکل ۷). این مسانه تقریباً "در همه شرکت های بزرگ دارویی یک گروه دارویی خاص و تجربه قبلی در ساخت مواد این گروه، به علاوه بکارگیری تجربیات قبلی برای معرفی منافع داروی جدید است.



شکل شماره (۷) - سهم گروه های دارویی از لحاظ فروش در بازار بین المللی

ده داروی پرفروش جهان در سال ۱۹۸۹	
دسته دارویی	نام دارو
H <sub>2</sub> - آنتاگونیست	(۱) رانیتیدین
مهارکننده ACE	(۲) کاپتوپریل
مهارکننده ACE	(۳) انالاپریل
H <sub>2</sub> - آنتاگونیست	(۴) سایمتیدین
مسدودگیرنده های B	(۵) آتنولول
ضدالتهاب غیر استروئیدی	(۶) دیکلوفناک سدیم
آنتاگونیست کلسیم	(۷) نیفدیپین
سفالوسپورین خوراکی	(۸) سفاکلور
آنتاگونیست کلسیم	(۹) دیلتیازم
ضدالتهاب غیر استروئیدی	(۱۰) ناپروکسن

جدول شماره (۱)

بچشم می خورد. این نکته خود موجب رقابت فشرده تر شرکت های فوق گشته است، ولی اینکه چگونه شرکت های مختلف برنامه های گوناگونی را برای تحقیقات خود برمی گزینند بیشتر تحت عاملی که در زیر می آید، می باشد.

تاریخچه شرکت

شرکت های بزرگ معمولاً "براین تلاشند که آینده را بر سابقه موفقیت های قبلی بنا کنند. بنابراین اصل، برنامه امور تحقیقات این شرکتها بطور عمده ای تحت تاثیر موفقیت های بدست آمده قبلی قرار می گیرد. به همین دلیل شرکت بیچام ( Beecham ) همواره دنبال پنی سیلین ها، آ.سی.سی.آی ( I.C.I ) به دنبال داروهای مسدود گیرنده  $\beta$  و روش ( Roche ) در تعقیب بنزودیازپین های جدید بوده اند.

از دلایل اتکای به این روش، شهرت و قدرت شرکت از لحاظ قبضه کردن بازار فروش

سال ۱۹۸۹ است برای نمونه به این نکته برمی‌خوریم که گرچه شرکت اسمیت کلاین و فرنچ (SK & F) اولین ارائه‌کننده داروهای

ه در حال حاضر در ایالات  
متحده با اجرای قانون جدیدی،  
مدت زمان انحصاری تولید هر  
دارو افزایش یافته و احتمالاً  
همین قانون بزودی در کشورهای  
اروپائی نیز عملی خواهد شد.

آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  یعنی سایمتیدین بوده و همچنین سابقه طولانی نیز در ساخت و عرضه این داروها دارد ولی در حال حاضر گلاکسو با عرضه رانیتیدین، پرفروش‌ترین دارو این دسته را بخود اختصاص داده است (۴). در همین حال طبق تحقیقات بعمل آمده در سالهای اخیر بر روی ده شرکت بزرگ داروسازی جهان، نشان داده شده که احتمالاً بطور متوسط میزان ۲۰٪ از درآمد کسب شده یک شرکت می‌تواند فقط ناشی از فروش یک محصول باشد (۱).

از روشهای دیگری که شرکتها برای کسب درآمد بیشتر بدان متوسل می‌شوند، بهبود طراحی دارو و فرمولاسیون آن است، بنحوی که داروی جدید دارای خواص درمانی قبلی بعلاوه اثرات جانبی کمتر یا مصرف راحت‌تر شود. در این باب می‌توان به تهیه فرآورده‌های آهسته رهش از داروهای قدیمی‌تر یا داروهایی که کارآئی بیشتری در مقایسه با ترکیب مادر خود دارند، اشاره کرد. از این دسته قرص

سایمتیدین ۸۰۰ میلی‌گرمی یا ترکیبات تئوفیلینی که بایستی در شبانه‌رو فقط یک بار مصرف شوند را می‌توان مثال زد.

از روشهای پیشنهادی برای اصلاح مشکلات تحقیق و ساخت داروهای جدید، احداث آزمایشگاههای تحقیقات در کشورهای مختلف است، چرا که استقرار این آزمایشگاهها در جوامع مختلف بطور خودبه‌خود موجب تحقیق بر روی یک مساله واحد با استفاده از محققانی می‌گردد که با فرهنگهای مختلف بلحاظ تحصیلات در محیط‌های آکادمیک گوناگون و رشد و زندگی در کشورهای مختلف احتمالاً با روشهای جداگانه‌ای به مساله بیانديشند. البته این گونه تحقیقات گسترده نیازمند هزینه‌های بسیار سنگین است. این هزینه‌ها فقط در ایالات متحده ظرف ۵ سال یعنی از سال ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۰ دوبرابر گشته‌اند (۳). البته صرف این هزینه‌ها و این نکته که مخارج تحقیق و توسعه صنایع دارویی گوی سبقت را از سایر بخشهای صنعت ربوده‌اند، نشانه اهمیت دارو، داروسازی و مسلماً "داروساز می‌باشد.

#### مآخذ

- 1- Cox, B.; Strategies for drug discovery. The Pharmaceutical Journal. 243: 329-33 1989.
- 2- DiMasi, J.; NCE now costs \$200-300 million. Scrip. No 1482: 26, 1990.
- 3- Mossinghoff, G.; US pharma R & D Spending up 12.3%. Scrip No 1483: 15, 1990.
- 4- Top 50 branded products worldwide. Scrip, Review Issue, 1989.