الشركاء غير الراضين عن الابتكار في تخفيف الآلام

Antonio C. M. Camargo، الحاصل على الدكتوراه

مدير

مركز معهد علم السموم التطبيقية

بوتانتان

ساوباولو، البرازيل

&

Marcio Falci، الحاصل على الدكتوراه

المدير الطبي

União Química و Biolab

ساوباولو، البرازيل

"لم تشارك البرازيل بأية ابتكارات صيدلانية خلال القرن
20. لدينا تنوع في أشكال الحياة؛ لدينا أيضًا المقدرة
الذهنية. ما تفتقده البرازيل هو القدرة على
الابتكار".

Camargo .M.Antonio C-

"لا نريد حقًا الابتكار
هنا في البرازيل، نتحدث فقط عما قمنا
به".

Marcio Falci-

يقوم الدكتور **Antonio Camargo** بإدارة مركز علم السموم التطبيقية في معهد بوتانتان. ويتولى
الدكتور **Marcio Falci** إدارة البحث والتطوير في الشركات الشقيقة **União Química** و **Biolab**. نستطيع
أن نطلق عليهم معًا "الشركاء غير الراضين عن الابتكار في تخفيف الآلام". كانوا "غير راضين" لأنهم لم يكونوا
على قناعة ببيئة الابتكار الخاصة بهم، ولكنهم "شركاء" نظرًا لاحتمال وجود ابتكار في العقاقير في بلدهم.

يعتقد الدكتور **Camargo** أن أكبر المصادر المحتملة للميزة التنافسية لتطوير عقاقير جديدة في البرازيل
تكمُن في السموم الحيوانية. ويتذكر في الخمسينيات الدكتور **Rocha e Silva**، الرجل الذي عمل معه مؤخرًا في
جامعة ساوباولو، والذي قام باكتشاف أن بعض أنواع من سموم الثعبان لديها قدرة طبية تتعلق بالقلب والأوعية
الدموية والتي من المحتمل أن تساهم بدرجة كبيرة في استيعاب علم الوظائف الخاصة بأمراض القلب والأوعية
الدموية. وبعد بضع سنوات، تمكن مع **Sergio Ferreira** وهو أحد تلاميذه من التعرف على مكون في سم الثعبان
يستطيع علاج ارتفاع ضغط الدم عند البشر. لكن المعامل التابعة للدكتور **Silva** تفتقد إلى القدرات الفنية التي
تؤهلها لإجراء المزيد من الأبحاث، لهذا ذهب **Ferreira** إلى جامعة **Royal College** في لندن للاشتراك مع
John Vane، الفائز بجائزة نوبل عن أبحاثه المتعلقة بالقلب والأوعية الدموية.

ذهب **Ferreira** بعد ذلك إلى معمل **Brookhaven National Laboratory** في الولايات المتحدة،
حيث كان المركب معزولاً ومميزاً. يوضح الدكتور **Camargo** قائلاً: "لقد بدء مع هذا البحث ظهور أحد أهم
العقاقير التي تعالج ارتفاع ضغط الدم"، ويضيف "استطاعت شركة **Bristol Myers Squibb** أن تحقق
المليارات منه، لكن البرازيل لم تربح شيئاً من وراء ذلك. وهذا هو الدافع الأكبر لما نقوم به الآن. نقوم بإنشاء
المعامل والتعرف على كيفية إجراء البحوث على العقاقير. نتعامل مع الشركات البرازيلية، لكنهم يفتقرون إلى
الدراية بعملية الابتكار. لدينا في البرازيل القدرة على الابتكارات الأصلية، لكننا نتعلم كيفية القيام بهذا الأمر".

تعديل الملكية الفكرية؛ بناء القدرات الابتكارية

صرح الدكتور **Camargo** بأن "كل شيء بدأ في التغيير عندما وافقت الحكومة على اتفاقية **TRIPS**".
تمت الموافقة على اتفاقية **TRIPS** لحقوق الملكية الفكرية المتعلقة بالتجارة من قِبل الدول الأعضاء في منظمة

التجارة العالمية عام 1994، باعتبارها واحدة من المفاوضات التجارية متعددة الأطراف في جولة أوروغواي. في عام 1996، قامت الحكومة البرازيلية في برازيليا بإجراء تعديل في قانون الملكية الفكرية. كان من المعتاد عدم الاعتراف ببراءات الاختراع لمنتجات الأدوية في البرازيل ولكن كان يتم فقط الاعتراف ببراءات الاختراع لطرق تصنيع ومعالجة الأدوية المبتكرة. يوفر قانون براءات الاختراع الجديد واللائحة التنفيذية الخاصة به في عام 2005 الحافز لدى البرازيليين للابتكار والذي يعد بذلك ثورة في نظام البحث والتطوير في البلاد. أصبح صناع الأدوية البرازيليين، بما في ذلك *Aché* و *Biosintética* و *União Química* و *Biolab* أكثر اهتمامًا بالابتكار في منتجات الأدوية وذلك بغرض البحث والتطوير في الأدوية.

يقول الدكتور *Camargo* "كانت مؤسسة *FAPESP* الرائدة في هذا المجال". وقد قامت بوضع استراتيجية للبحث والتطوير في بلادهم والتي تقوم بتحديد بداية الابتكارات في ساحة السوق باعتباره الهدف الأساسي لديهم. أعلنت مؤسسة *FAPESP* عن خطة لتأسيس عدد من مراكز الأبحاث والتي سوف تقوم بالتركيز على البحث والتطوير بصورة عملية بالاشتراك مع القطاع الخاص. وفقا لنصائح مؤسسة العلوم القومية في الولايات المتحدة، دعت مؤسسة *FAPESP* الجامعة ومعاهد البحث العامة لتأسيس عشرة مراكز بدعم تمويل لمدة 11 عام بقيمة تبلغ 1 مليون دولارًا أمريكيًا كل عام. قدمت مجموعة من العلماء في معهد بوتانتان وجامعات ولاية ساو باولو اقتراحًا لمؤسسة *FAPESP* وجاءت النتيجة متمثلة في إنشاء مركزًا للبحث والابتكار ونشر المعلومات في علم السموم في عام 2000، التي أصبحت مركزًا لعلم السموم التطبيقية (*CAT-CEPID*). من بين العديد من مشروعات الأبحاث والتي أدت إلى المعرفة الجديدة ببراءات الاختراع القابلة للتسجيل، كان الشيء المهم للباحثين هو خصائص مسكن سم أفعى الجرس. اعتمدت الأبحاث على ملاحظات مائة عام في معهد بوتانتان. سوف تسفر جهود البحث والتطوير التي تم التركيز عليها عن أدوية جديدة ذات قيمة كبيرة سواء بالنسبة للصحة أو الاقتصاد. دعت بنود تمويل *FAPESP* للشراكة الصناعية، لذلك تم تأسيس *COINFAR* كاتحاد للبحث يتألف من *Biolab* و *Biosintética* و *União Química*. قامت *Aché* بشراء *Biosintética*، وهكذا تولت الأمر في *COINFAR*.

كان الدكتور *Camargo* يعمل عالمًا في العلوم الطبية في الكلية التابعة لجامعة ساو باولو، لكنه ترك العمل بها ليعمل مديرًا في *CAT*. وذهب إلى الولايات المتحدة سعيًا وراء الاستشارة العلمية الطبية من معهد *MIT* والاستشارة في نقل التكنولوجيا من *Cornell*. وعلاوةً على حضور المؤتمرات الأكاديمية، بدأ في حضور المؤتمرات الصناعية حيث أن هذا هو العالم الذي يحتاجه لمعرفة ما إذا كان سينجح في دوره الجديد. ما تعلمه أنه كان لزامًا عليه تقديم "عرض الفكرة" للقطاع الخاص. أوضحت الأبحاث السابقة في معهد *Butantan* إلى الدكتور *Camargo* أن سم أفعى الجرس (*Crotalus terrificus*) كان هدفًا جيدًا لتطوير عقاقير تخفيف الآلام وأن سم الزعبل (*Bothrops jararaca*) كان هدفًا جيدًا لأدوية القلب والأوعية الدموية المبتكرة. قام بتصميم المعامل في *CAT* لفصل المركبات النشطة الموجودة في السموم والتعرف عليها وتخليقها. لقد كانت مهمة معقدة علميًا تتطلب أجهزة جديدة، بما في ذلك مطياف الكتلة، ومهارات تنظيمية جديدة. وبمساعدة الكيميائي الياباني الذي قام بإجراء بحث مع فريق *CAT* والذي استمر لمدة ثلاث سنوات من خلال منحة دراسية من مؤسسة *FAPESP* و *COINFAR* تمكن فريق البحث من *CAT* بمن التعرف على أحد الجزيئات في أواخر عام 2004. أظهرت الاختبارات التي أجريت على الحيوانات آثارًا مماثلة للمورفين لكنها أكثر فاعلية واستمرارية لكن بدون الآثار الجانبية التي يخلفها المورفين. اختار الدكتور *Camargo* العينة الأولى لتطوير المنتج. قاموا بالعمل مع فريق *COINFAR* لإعداد طلب براءة الاختراع، الذي قاموا بتقديمه إلى مكاتب براءة الاختراع في البرازيل والولايات المتحدة في عام 2005.

إعادة التنظيم لابتكار الأدوية

ويقول الدكتور *Marcio Falci* أنه عندما تحدث مع الدكتور *Camargo* لأول مرة عن جهوده في البحث الذي أجراه عن سموم الثعبان، سرعان ما أبدى إعجابه وتقديره للاحتتمالات الطبية والتسويقية. كما أدرك أيضًا أن *CAT* التابع للدكتور *Camargo* قدم نموذجًا حول كيفية قيام البرازيليين بالاستفادة من إمكانية تطوير الأدوية التي ظلت غير مستخدمة في معامِل العلوم الأساسية وعلوم التنوع الحيوي. بعد ذلك أصبح الدكتور *Falci* المدير الطبي في *Biosintética*، وهو المنصب الذي أعاده مرة أخرى إلى البرازيل بعد العديد من السنوات التي

قضاها في الولايات المتحدة وأوروبا. وقد تلقى تعليمه في جامعة مدرسة الطب في ساو باولو ليصبح جراحًا، وقام بمزاولة مهنة الجراحة لبضع سنوات قبل زيادة الاهتمام بالأبحاث الطبية والأعمال المتعلقة بالأدوية. ويقول "تمكنت من اكتشاف العائق الذي يقف أمام تطوير الأدوية. فأنت تصبح معنًا على ذلك. يمثل ذلك تحديًا فكريًا؛ ولكن هناك العديد من القيود. إن الأمر مثل قصة الحب." لقد عمل في الولايات المتحدة وأوروبا حيث تقلد مناصب متخصصة في الأبحاث الطبية والتسويق في Searle و G.D و Boehringer-Ingelheim لهذا، تعلم الكثير عن الأعمال التي تتعلق بالأدوية المبتكرة. اهتمت شركة Biosintética بتصنيع الأدوية غير محدودة الملكية، كما تم تعيين دكتور Falci في ساو باولو لتنظيم امتثالهم لمطالب توضيح التكافؤ الحيوي الخاصة بمنظمي الأدوية البرازيليين، ووكالة الإشراف الصحي الوطنية، ووكالة الوطنية للمراقبة الصحية (ANVISA).

حدّد الدكتور Falci عدد من التحديات التي واجهها المبتكرون البرازيليون المحتملون. أولاً، لا يمتلكون القدرة التنظيمية على ابتكار أدوية جديدة. تم إنشاء المعامل الخاصة بهم لاكتشاف المبادئ التقنية التي تم الاستعانة بها في تصنيع الأدوية التي تم ابتكارها في الولايات المتحدة وأوروبا وتوضيح التكافؤ الحيوي مع الأدوية الأصلية. لم يتم إنشاء المعامل الخاصة بهم لاختبار المركبات لاكتشاف الخصائص الطبية المفيدة. ثانيًا، تم إنشاؤها لبيع الأدوية المعروف وجود طلب عليها في الأسواق، وليس لتقييم احتمالات السوق لدواء لم يكن موجودًا حتى الآن بل سيستغرق، في أفضل الحالات، عشر سنوات ليتم طرحه في الأسواق. كما تم إنشاؤها لمعرفة أنشطة البيع الخاصة بمنافسهم وليس للتنبؤ بالأدوية المبتكرة التي يعملون على إنتاجها في معاملهم لطرحها في الأسواق بعد عدة سنوات. وكان دكتور Falci على دراية أكثر من زملائه البرازيليين بأن الأمر مختلف تمامًا حول كونك مبتكرًا للأدوية.

ثالثًا، كانوا يفتقرون إلى القدرة التنظيمية لإدارة التجارب العلاجية وتحليلها داخل المستشفيات بالاستعانة بالآلاف المرضى لتوضيح كفاءة المنتج وأمان استخدامه لمنظمي الأدوية. وأوضح أن الخطوات الأولى لتطوير الأدوية المبتكرة تبدأ من المعمل. ثم، يتم اختبار عينات الأدوية المبتكرة على الحيوانات. بعدها، تنتقل عينات الأدوية المبتكرة التي اجتازت مرحلة إجراء الاختبارات على الحيوانات إلى مراحل إجراء التجارب الطبية على البشر. في المرحلة الأولى، يتم اختبار متطوعين أصحاء لتحديد المقدار الآمن من الجرعة. في المرحلة الثانية، يتم علاج عدد أكبر من المرضى الفعليين الذين يعانون من المرض باستخدام العلاج، وعادة ما تكون مجموعة من المعالجات المتصلة، لاختبار الفعالية والأمان. في المرحلة الثالثة، يتم تقييم آلاف المرضى والعديد من المستشفيات والعيادات، وذلك لإثبات فعالية الدواء وأمانه. وقد أعرب الدكتور Falci عن قلقه حيال نقص الخبرة ليس فقط في شركات الأدوية، ولكن في المستشفيات بين الأطباء والممرضات عند تنفيذ الإجراءات الصحيحة الخاصة بالتجارب الطبية وفقًا للمعايير الدولية لأفضل الممارسات.

كما تساءل الدكتور Falci أيضًا حول إذا ما كان رفاقه البرازيليين يدركون التحديات التي ستواجههم عند بحث وتطوير الأدوية المبتكرة، فمديرو صناعة الأدوية والمستثمرون ليس لديهم الخبرة الكافية للتعامل مع المخاطر الحقيقية، التي قد يتعذر تجنبها، التي ستنتج عند الفشل في تطوير المنتج. لا تزال معظم عينات الأدوية المبتكرة تخفق في تحقيق معدلات الفاعلية والأمان عند استخدامها في التجارب التي تُجرى على البشر، حتى إذا أظهرت الاختبارات المعملية والتي تُجرى على الحيوانات نتائج مباشرة ومن ثم، لا يمكن طرحها في الأسواق. لم يثبت إلا نجاح 1% فقط من المركبات الكيميائية التي يتم تصنيفها معمليًا بأن لديها قدرات علاجية وذلك عند اتباع عملية التطوير والعملية التنظيمية، لذا فإن "غير الناجحين" في عملية البحث والتطوير يجعلون عملية ابتكار الأدوية محفوفة بالمخاطر ومكلفة. تمثل التجارب الطبية أساس عملية تطوير الأدوية، وتتكلف نحو 300 مليون دولارًا وفقًا لتكاليف الأبحاث المباشرة في الولايات المتحدة وأوروبا. عند إدخال تكاليف رأس المال والفشل ضمن المعادلة، فإن التكلفة الحقيقية لتقديم دواء جديد في الولايات المتحدة وأوروبا ستبلغ حوالي 800 مليون دولارًا. يود الدكتور Falci الإشارة إلى أن رئيسه في Searle كان Donald Rumsfeld، والذي ساءت سمعته بعد ذلك كوزير للدفاع في الولايات المتحدة لإشارته إلى أن الحرب في العراق قد تعطلت ليس فقط بسبب بعض الأمور التي يجهلها البعض، ولكن بسبب بعض الأمور المجهولة للجميع. وكان على قناعة بأن Rumsfeld قد اكتشف وجود القوة المجهولة التي من شأنها تشتيت الخطط في الأعمال العلاجية المبتكرة.

مواجهة الابتكار-منظمو الأدوية غير الملائمين

إذا كانت قائمة التحديات الخاصة بالشركات التي تسعى إلى أن تصبح شركات مبتكرة طويلة وغير مشجعة بشكل كافٍ، يقوم الدكتور Falci بإضافة العقبات التي تفرضها الحكومة البرازيلية على الاستثمار الخاص المحتمل في مجال ابتكار الأدوية إلى القائمة. وأوضح أن الأسعار العلاجية يتم التحكم فيها في مستوى البيع بالتجزئة من خلال مجلس مراجعة أسعار الأدوية. تم تجميد أسعار الأدوية في عام 2000، لكن تم السماح بزيادتها بعد ذلك بما لا يتخطى مستوى التضخم. منذ عام 2003، تم تطبيق نظام خفض الأسعار للأدوية، والذي يعمل على تحديد الأسعار عند أقل سعر في تسع دول. في عام 2004، تم تقديم نظام معامل السعر والذي يوفر سعرًا مخفضًا بنسبة 24.69% للمخطط الإضافي لعمليات الشراء الحكومية—الاتحادية، والرسمية، والمحلية. ويشير الدكتور Falci بأنه دائمًا ما كان يشك في أن التحكم في أسعار الأدوية سيمثل مشكلة لاستراتيجية الابتكار الخاصة بهم، لكن لم يتضح ذلك إلا عند إرسال المنتج المبتكر الخاص بـ Biolab إلى مجلس مراجعة الأسعار لتتضح أمامهم المشكلة الحقيقية.

ويشير إلى أن هناك العديد من الأمهات الحوامل الفقيرات اللاتي لا يحصلن على كميات كافية من حمض الفوليك وفيتامين (أ) مما يؤدي إلى إصابة الأطفال بأمراض مثل السنسنة المشقوقة. تقوم وزارة الصحة بشراء مكملات الفيتامينات بتكلفة تصل إلى 92 ريالاً برازيليًا لكل جرعة لتوزيعها على الأمهات الفقيرات، ولكن يتم بيع حمض الفوليك وفيتامين (أ) بشكل منفصل وبجرعات تتعدى الجرعات المثالية الموصى بها من منظمة الصحة العالمية. ساهم مشروع Biolab الذي قام بإدارته في حل المشكلة من خلال وضع حمض الفوليك وفيتامين (أ) في كبسولة جيلتين تحقق مستويات الجرعة المثالية. اقترحت شركة Biolab على مجلس مراجعة الأسعار في عام 2007 قيام الحكومة بشراء المنتج المبتكر الخاص بها مقابل 33 ريالاً برازيليًا للجرعة، مما سيوفر لوزارة الصحة ملايين الريالات كل عام من تكاليف الحصول عليها. ومع ذلك، حدد مجلس مراجعة الأسعار أن السعر ينبغي أن يكون 4 ريالات برازيلية لكل جرعة. واختتم الدكتور Falci حديثه بكل أسف قائلاً "لقد أمضينا سنوات عدة وأنفقنا مبالغ مالية كبيرة من أجل ابتكار دواء جديد، ولكننا لن نقوم ببيعه، على الأقل في البرازيل، فالحكومة مصرة على سعر لن يكفي سعر التغليف. إننا حقًا لا نرغب في الابتكار هنا في البرازيل، لكننا نتحدث عما قمنا به".

وفيما يتعلق بالمسكنات المحتملة، أشار الدكتور Falci إلى أن مديري COINFAR والمستثمرين أكوا أن افتقارهم القدرة على البحث والتطوير يعني ضرورة أن يخضع هذا الدواء المحتمل للتطوير في الولايات المتحدة. لذلك قاموا بالاستعانة بمنظمة أبحاث طبية لإجراء دراسات معملية وحيوانية إضافية. كما قاموا بتعيين محامي براءات اختراع أمريكي لدراسة طلب براءة الاختراع الخاص بهم من عام 2005. وقد اكتشف المحامي الجديد وجود بعض الأخطاء وإعادة إرسال الطلب. وبعد قضاء عدة سنوات في إجراء الدراسات المعملية والحيوانية، توقفت خطة إجراء التجارب الطبية في الولايات المتحدة للتأكد من تحقيق الفعالية والأمان لاستخدام البشر. وجد المشاركون، من القطاعين العام والخاص، أنفسهم أمام خلاف كبير حول ملكية حقوق براءات الاختراع. لن تبدأ دراسات البحث الطبي إلى أن ينتهي الخلاف حول براءة الاختراع، صرح بذلك الدكتور Antonio Camargo والدكتور Marcio Falci.

إنهم على دراية بأنهم سيمضون بضع سنوات لتطوير المنتج قبل أن يجني استثمارهم أية أرباح. ويبيد الدكتور Falci قلقه حيال عدم استعداد الشركات لإنشاء حق ملكية الأدوية. وعلاوةً على ذلك، فإنه يتساءل عما إذا كان منظمو أسعار الأدوية سيقومون بمكافئة مبتكري الأدوية من المغامرين. بمزيد من التفاؤل، فالدكتور Camargo والدكتور Falci يدركون تمامًا الإمكانيات التي ينبغي عليهما خلقها في السنوات المقبلة إذا ما أصبحوا من المبتكرين. لا تزال هناك احتمالات للاستخدام الطبي لسموم الحيوانات في انتظار البحث والتطوير.